



**HAL**  
open science

# Évolution des consultations des médecins généralistes et modification des contraceptions de leurs patientes suite à la polémique sur les pilules de 3e et 4e générations

Claire Combasteix

## ► To cite this version:

Claire Combasteix. Évolution des consultations des médecins généralistes et modification des contraceptions de leurs patientes suite à la polémique sur les pilules de 3e et 4e générations. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01217345

**HAL Id: dumas-01217345**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217345v1>**

Submitted on 19 Oct 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.

## 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 PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 154

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évolution des consultations des médecins généralistes et  
modification des contraceptions de leurs patientes  
suite à la polémique sur les pilules de 3ème et 4ème générations

Présentée et soutenue publiquement  
le 15 octobre 2014

Par

***Claire COMBASTEIX***

Née le 12 février 1987 à Bègles (33)

Dirigée par M. Le Docteur François BLOEDE

Jury :

Mme Le Professeur Geneviève Plu-Bureau..... Président

Mme Le Professeur Frédérique Noel

Mme Le Docteur Danielle Hassoun



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

# REMERCIEMENTS

## **À Madame le Professeur Geneviève PLU-BUREAU**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.  
Je vous adresse l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

## **À Monsieur le Docteur François BLOEDE**

Merci de m'avoir accompagnée dans ce travail.  
Vous m'avez fait découvrir le plaisir d'exercer la médecine générale.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

## **À Madame le Professeur Frédérique NOEL**

Vous avez accepté de juger ce travail.  
Veuillez recevoir l'expression de mes vifs remerciements.

## **À Madame le Docteur Danielle HASSOUN**

Vous avez accepté avec enthousiasme de faire partie du jury de ma thèse.  
Je vous adresse mes remerciements sincères et respectueux.

**À mon grand-père,**

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I.....	12
I. RISQUES ET BÉNÉFICES DES CONTRACTIONS ŒSTRO-PROGESTATIVES ..	13
1) Molécules contenues dans les COP .....	13
2) Action des COP sur la coagulation.....	14
3) Risque veineux des COP .....	16
4) Risque artériel des COP .....	25
5) Bénéfices des COP.....	34
II. HISTORIQUE DE LA CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE ET DE SES ACTEURS .....	36
1) Frise chronologique .....	36
2) Les instances de santé .....	51
a. La Haute Autorité de Santé (HAS).....	51
b. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).....	51
c. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA).....	52
d. Les Agences Régionales de Santé (ARS) .....	53
e. L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) .....	53
f. La Direction Générale de la Santé (DGS) .....	54
g. L'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (Inpes) .....	55
h. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS).....	56
i. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) .....	56
3) Les acteurs de la prescription de contraception .....	57
a. Les médecins généralistes .....	57
b. Les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens .....	58
c. Les sages-femmes .....	58
d. Les Centres de Planification et d'Éducation Familiale (CPEF) .....	59
e. Les services de Protection Maternelle et Infantile (PMI) .....	59
f. Les pharmaciens .....	60
g. Les infirmiers .....	60
4) La formation en gynécologie des médecins généralistes .....	61
III. LA PRESCRIPTION D'UNE CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE.....	63
1) La prescription médicale d'une COP .....	63
a. La consultation .....	63
b. Place des différents contraceptifs dans la stratégie thérapeutique.....	64
c. Check list de l'interrogatoire.....	65

d. Examen clinique .....	66
e. Examen biologique .....	66
f. Contre-indications des COP .....	67
g. Suivi d'une COP .....	70
2) Informations aux patientes .....	71
a. Moyens de contraception disponibles .....	71
b. Oublis de la COP .....	71
c. Informations sur les COP .....	72
d. Où les femmes peuvent-elles s'informer sur leur contraception ? .....	75
3) Ce qui a changé depuis la polémique .....	75
a. Réponses faites aux femmes .....	75
b. Réponses faites aux prescripteurs .....	76
4) COP orales disponibles en France en 2014 .....	80
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>82</b>
1) Recherche bibliographique .....	83
2) Type d'étude .....	83
3) Objectifs .....	83
4) Élaboration du questionnaire-médecin .....	83
5) Élaboration de la fiche-patiente .....	84
6) Élaboration des questionnaires en ligne .....	85
7) Prétest .....	85
8) Recrutement des médecins .....	86
9) Recrutement des patientes .....	86
10) Statistiques .....	86
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>87</b>
I. EFFECTIFS .....	88
II. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES-MÉDECINS .....	89
Profil .....	89
1) Âge .....	89
2) Lieu d'exercice .....	89
3) Sexe .....	90
4) Consultations sur rendez-vous / sans rendez-vous > 50% .....	90
5) Reçoit ou non des visiteurs médicaux .....	90
6) Formation en gynécologie .....	91
7) Fréquence de la primo-prescription de contraception .....	91
Pratique de la prescription de contraception avant et après la polémique .....	92
1) Actes gynécologiques pratiqués .....	92
2) Vérification de la contraception lors de la consultation .....	92
3) Méthode contraceptive la plus prescrite .....	93

4) Réalisation de primo-prescriptions de COP de 3/4G .....	94
a. Pourquoi faites-vous des primo-prescriptions de pilules 3/4G ? .....	95
b. Pourquoi ne faites-vous pas de primo-prescription de pilules 3/4G ? .....	95
5) Consultation de primo-prescription dédiée à ce motif .....	96
6) Contenu de la consultation de primo-prescription .....	96
7) Prescription d'un bilan de thrombophilie .....	97
8) Arrêt de la primo-prescription de toute contraception .....	97
9) Réalisation d'une formation sur la contraception .....	98
A propos de la polémique .....	98
1) Source ayant fait connaître la polémique au médecin .....	98
2) Connaissance des points d'information ANSM et HAS de 2012 .....	99
Commentaires libres .....	99
III. ANALYSE DES FICHES-PATIENTES .....	99
Nombres de fiches analysées .....	99
Caractéristiques de la patiente .....	100
1) Êtes-vous son médecin traitant ? .....	100
2) Quel âge a-t-elle ? .....	100
3) A-t-elle des enfants ? .....	100
4) A-t-elle des facteurs de risque cardio-vasculaire ? .....	101
5) A-t-elle des antécédents personnels ou familiaux de thrombo-embolie veineuse ? .....	101
6) Ces données étaient-elles notées dans votre dossier ? .....	101
Sa contraception .....	102
1) A-t-elle arrêté spontanément sa pilule ? .....	102
2) Veut-elle changer de contraception ? .....	102
3) Pense-t-elle courir un risque avec sa pilule ? .....	102
4) A-t-elle connaissance de la polémique sur les 3/4G ? .....	103
Primo-prescripteur de sa contraception .....	103
1) Qui est le primo-prescripteur de sa contraception ? .....	103
2) Si c'est vous-même, l'aviez-vous prescrite en 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> intention ? .....	104
3) Si vous l'aviez prescrite en 1 <sup>ère</sup> intention, en aviez-vous exposé les risques ? ..	104
4) Si vous l'aviez prescrite en 2 <sup>ème</sup> intention, pour quel motif ? .....	104
Quelle attitude adoptez-vous ? .....	105
1) Lui conseillez-vous de changer de contraception ? .....	105
Si oui, vous lui conseillez de changer de contraception .....	105
a. Lui expliquez-vous les différents moyens de contraception et la laissez-vous choisir ? À l'aide d'un support ? .....	105
b. Lui proposez-vous une méthode préférentiellement ? Si oui, laquelle ? .....	106
2) Renouvelez-vous ou laissez-vous poursuivre sa prescription de 3/4G ? .....	107



a. Pourquoi renouvelez-vous ou laissez-vous poursuivre sa prescription de pilule 3/4G ? .....	107
3) Quelle est votre prescription de contraception à la fin de la consultation ?.....	108
a. Si vous ne prescrivez aucune contraception, pourquoi ? .....	108
IV. ANALYSES CROISÉES .....	109
1) Concernant la proposition de changement de contraception .....	109
2) Concernant le renouvellement ou la poursuite de la prescription de 3/4G en cours .....	109
3) Evolution de la contraception en fonction de l'âge.....	109
4) Evolution de la contraception en fonction de la présence ou non de facteurs de risque artériel ou veineux ? .....	110
5) Concernant la volonté de la patiente de changer de contraception .....	110
6) Comparaison entre les 3 villes étudiées .....	110
7) Autres calculs .....	110
DISCUSSION.....	111
I. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE .....	112
II. OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	113
1. Évolution dans la pratique de la primo-prescription de contraception.....	113
1) Évolution des actes gynécologiques pratiqués.....	113
a. Impact global .....	113
b. Actes gynécologiques « de base » .....	114
c. Actes techniques .....	115
d. Consultation dédiée à la prescription de contraception .....	116
2) Évolution de la méthode contraceptive la plus prescrite .....	116
3) Évolution de la prescription de COP de 3/4G en 1 <sup>ère</sup> intention.....	117
a. Impact global .....	117
b. Évolution des causes de prescription de 3/4G en 1 <sup>ère</sup> intention.....	117
c. Évolution des causes de non primo-prescription de 3/4G .....	118
d. Prescription en 1 <sup>ère</sup> intention ou non selon les circonstances.....	118
4) Évolution du contenu de la consultation de primo-prescription de contraception.....	119
a. Impact global .....	119
b. Concernant l'exposition de toutes les méthodes contraceptives .....	119
c. Concernant la proposition d'un DIU .....	120
5) Évolution de la prescription d'un bilan de thrombophilie .....	121
2. Quelle attitude les médecins ont-ils adoptée chez leurs patientes sous 3/4G ?	121
1) Leur conseillaient-ils de changer de contraception ?.....	121
2) Renouvellent-ils ou laissent-ils poursuivre les prescriptions de 3/4G en cours ? Si oui, pourquoi ? .....	122
a. Impact global .....	122
b. Motifs de renouvellement.....	122

c. Prescription d'une COP de 3/4G en fin de consultation .....	123
3) Quelle contraception prescrivent-ils à la fin de la consultation ?.....	124
a. Impact global .....	124
b. Report vers les pilules de 2G .....	125
c. Report vers le DIU .....	126
d. Report vers le préservatif et les méthodes dites naturelles .....	127
e. Report vers les progestatifs seuls .....	128
f. Paysage contraceptif .....	128
III. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	129
1) Formation en gynécologie reçue par les médecins .....	129
2) Formation sur la contraception suite à la polémique .....	130
3) Par quelle source les médecins ont-ils pris connaissance de la polémique ? .	130
4) Point de vue des patientes sur leur contraception .....	131
CONCLUSION .....	133
ANNEXE 1 .....	135
ANNEXE 2 .....	141
ANNEXE 3 .....	145
ANNEXE 4 .....	162
BIBLIOGRAPHIE.....	163

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

**1, 2, 3, 4G** : première, deuxième, troisième, quatrième génération

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ADEV** : accident thrombo-embolique veineux

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**CHMP** : Committee for Medical Products for Human use / Comité des médicaments à usage humain

**CNAMTS** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CNGE** : Collège National des Généralistes Enseignants

**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

**COP** : contraception œstro-progestative

**CPEF** : Centre de Planification ou d'Éducation Familiale

**DES** : Diplôme d'Études Spécialisées

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DIU** : dispositif intra-utérin

**DPC** : Développement Professionnel Continu

**DREES** : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

**DU** : Diplôme Universitaire

**EE** : éthinyl-œstradiol

**EMA** : European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament

**ENC** : Examen National Classant

**EP** : embolie pulmonaire

**FDA** : Food and Drug Administration / Agence des produits alimentaires et médicamenteux

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPST** : hôpital, patient, santé et territoires

**HTA** : hypertension artérielle

**IC** : intervalle de confiance

**IDM** : infarctus du myocarde

**IGAS** : Inspection Générale des Affaires Sociales

**IMC** : indice de masse corporelle

**Inpes** : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**IST** : infection sexuellement transmissible

**IVG** : interruption volontaire de grossesse

**MTEV** : maladie thrombo-embolique veineuse

**OR** : odd ratio

**PMI** : Protection Maternelle et Infantile

**PRAC** : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RPCA** : résistance à la protéine C activée

**RR** : risque relatif

**SASPAS** : Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée

**SHBG** : Sex Hormon Binding Globulin

**SMR** : Service Médical Rendu

**SYNGOF** : Syndicat National des Gynécologues Obstétriciens de France

# INTRODUCTION

Le 14 décembre 2012, suite à la publication d'un article dans la presse quotidienne, « Alerte à la pilule », une polémique éclate en France autour du risque encouru par les femmes utilisant une contraception de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération.

L'ensemble de la sphère médiatique s'est emparée du sujet, donnant au public des informations justes ou tronquées et soufflant un vent de panique chez les femmes. Le monde médico-politique a réagi dans l'urgence en faisant de nombreux communiqués, proposant des solutions parfois hâtives, souvent contredites. Les médecins généralistes se sont retrouvés en première ligne face à leurs patientes sous contraceptifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Les recommandations des autorités sanitaires pour la prise en charge de ces patientes étaient peu précises. Les patientes étaient inquiètes ou au moins en demande d'information. Que dire ? Que faire ?

Les objectifs de notre étude sont d'évaluer quel a été l'impact de cette polémique sur les prescriptions de contraception des médecins généralistes et particulièrement s'ils ont modifié, et comment, les contraceptions de leurs patientes sous 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations.

Nous exposerons dans un premier temps les éléments permettant de comprendre cette polémique ainsi que les recommandations pour la prescription d'une contraception. Le deuxième temps sera consacré au développement de l'étude proprement dite.

# **PARTIE I**

# I. RISQUES ET BÉNÉFICES DES CONTRACTIONS ŒSTRO-PROGESTATIVES

## 1) Molécules contenues dans les COP

La commercialisation des contraceptions œstro-progestatives (COP) a débuté en 1966. Depuis lors, leur composition a considérablement évolué.

L'œstrogène utilisé est l'éthinyl-œstradiol (EE), produit dérivé du 17-béta-œstradiol, pour une meilleure biodisponibilité [1].

Le contenu en EE est passé de :

- 100 µg par comprimé pour les premières pilules (macrodosées),
- à 50 µg (normodosées),
- puis < 30-40 µg (minidosées) dans les pilules les plus récentes.

Deux nouveaux contraceptifs sont apparus sur le marché contenant des œstrogènes naturels ou assimilés:

- le valérate d'œstradiol pour Qlaira®,
- le 17-béta-œstradiol pour Zoely®.

Ces œstrogènes ont été introduits dans le but d'atténuer l'impact hépatique, en général, et l'impact sur les facteurs de la coagulation, en particulier, des œstrogènes [2].

Le contenu en progestatif de synthèse a également varié, à la fois par une réduction des doses et un changement de molécules progestatives, donnant lieu à plusieurs générations successives de pilules.

Onze molécules de progestatifs entrent dans la composition des COP orales disponibles en France. Tous sont des progestatifs de synthèse dotés d'une activité anti-gonadotrope très supérieure à celle de la progestérone naturelle. Les différences concernent leur comportement vis-à-vis du récepteur des androgènes [1].

On peut classer les progestatifs selon leur « génération » (classification *AFSSAPS 2011* et *ANSM 2013*). Cette classification n'est pas standardisée et peut être différente selon les institutions et les publications (*EMA janvier 2014*) :

- Progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone :
  - 1<sup>ère</sup> génération (1G) : noréthistérone (norgestriénone, lynestrénol).
  - 2<sup>ème</sup> génération (2G) : norgestrel, lévonorgestrel.
  - 3<sup>ème</sup> génération (3G) : désogestrel, gestodène, norgestimate.
- Progestatifs dérivés de la progestérone = 4<sup>ème</sup> génération (4G) :
  - Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone.
  - Dérivé de la spironolactone : drospirénone.
  - Dérivé de la testostérone : diénogest.
  - Classe des norprégnanes : acétate de nomégestrol.

Les COP peuvent aussi être classées [2] :

- selon le schéma thérapeutique : mono-, bi-, tri ou quadri-phasique ;
- selon le type de prise : continue ou discontinue ;
- selon la durée d'administration du principe actif : 21 jours/28 ou 24 jours/28 ;
- selon la voie d'administration : orale, transcutanée ou vaginale ;
- selon la durée d'action : quotidienne (pilule), hebdomadaire (patch) ou mensuelle (anneau).

Les variations de composition des pilules ont été effectuées dans le but de réduire le nombre d'accidents cardiovasculaires rapportés lors des premières grandes études épidémiologiques (fin des années 1980 et début des années 1990).

Il était considéré que le contenu progestatif, dans sa potentialité androgénique, était plutôt lié aux accidents artériels. C'est la raison pour laquelle les firmes pharmaceutiques ont proposé les progestatifs de 3G, réputés moins androgéniques que le norgestrel, dont la tolérance vasculaire serait donc meilleure [3].

Le risque d'accident thrombo-embolique veineux (ATEV) était, lui, considéré comme plutôt lié à l'EE. La puissance biologique et la forte affinité de l'EE pour le foie, comparé au 17-bétabœstradiol, sont responsables d'effets secondaires métaboliques et vasculaires plus importants. Un des principaux objectifs de la recherche pharmacologique a donc été de réduire progressivement le dosage des COP en EE sans pour autant réduire leur efficacité contraceptive (introduction de progestatifs plus fortement anti-gonadotropes et/ou une modulation de dose de l'EE au cours de la plaquette de pilule) [1].

## **2) Action des COP sur la coagulation**

Le 17-bétabœstradiol circule dans le plasma à 99 % sous forme liée à un transporteur : la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). Seule la forme libre est active. Le taux de SHBG représente un bon reflet de l'imprégnation œstrogénique au niveau hépatique, il augmente sous COP [4].

L'effet de la progestérone ne pourra se manifester que suite à la synthèse du récepteur de la progestérone par induction œstrogénique [5]. L'impact hépatique des COP est différent en fonction de la génération du progestatif, mesuré sur le taux de SHBG circulant. En effet, l'association de l'EE avec des progestatifs de 3/4G conduirait à une biodisponibilité accrue de l'EE et donc un effet plus œstrogénique, comme en témoigne l'augmentation plus importante de la SHBG. Ils atténueraient ainsi moins l'effet pro-thrombotique de l'EE que le lévonorgestrel [6–8].

La SHBG, exprimant l'œstrogénicité, est le marqueur proposé par l'Agence Européenne du médicament (EMA) pour étudier le risque thrombo-embolique associé à l'utilisation des COP [7,9,10]. L'augmentation de la SHBG est parallèle au risque d'ATEV.



La COP orale modifie l'équilibre de l'hémostase.

L'EE est un œstrogène synthétique très puissant, peu métabolisable, à forte biodisponibilité, et à élimination lente, caractéristiques qui font de lui le facteur de risque essentiel d'accident thrombo-embolique, quelle qu'en soit la voie d'administration [8].

Le niveau circulant d'œstradiol influence au niveau hépatique la production de certaines protéines de la coagulation [4]. L'EE agit comme un activateur hémostatique : les agents pro-coagulants sont augmentés et les agents anticoagulants sont diminués rapidement après son introduction [9].

L'activité pro-coagulante résulte de [4,6,8] :

- l'augmentation de facteurs de la coagulation : fibrinogène, facteurs I, II, VII, VIII, IX, X ;
- la diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine III et protéine S ;
- l'augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation : fragments 1 et 2 de la prothrombine.

Par ailleurs, il existe une hyper-fibrinolyse avec diminution de l'inhibiteur physiologique, le PAI (activateur du plasminogène).

Les effets vasculaires des COP sont un épaississement de l'intima et une prolifération de l'endothélium [5].

Une résistance acquise à la protéine C activée (RPCA) peut survenir en l'absence de mutation du facteur V de Leiden chez les femmes utilisant une COP [4].

D'après une équipe hollandaise (Rosling et al., Br J Haematol 1997), les COP de 3G induisent une RPCA plus importante que les COP contenant du lévonorgestrel de 2G [1,7,8]. L'androgénicité du progestatif (selon sa génération) tamponnerait en partie l'impact de l'EE au niveau du foie et modulerait l'effet sur la RPCA [2]. Donc cette RPCA, en entraînant une hypercoagulabilité importante, pourrait expliquer une fréquence plus élevée des ATEV sous COP de 3G [9].

L'augmentation des facteurs de la coagulation et la diminution des inhibiteurs physiologiques coexistent chez les patientes saines. Mais cet équilibre peut basculer chez les patientes ayant des thrombophilies constitutionnelles (déficit en protéine S, déficit en protéine C, déficit en antithrombine, mutation du gène de prothrombine, mutation facteur V de Leiden, hyperhomocystéinémie) et acquises (syndrome anti-phospholipidique), facteurs favorisant de thrombose. Se surajoutant aux propriétés pharmacologiques propres des COP, de nombreux facteurs de risque vont donc moduler le risque d'ATEV [9].

Les COP par voie non-orale (patch transdermique et anneau vaginal) entraînent aussi des modifications de l'hémostase. Ainsi, comme pour l'administration orale, ces formulations modifient significativement les taux circulants d'antithrombine et de protéine S, la RPCA et augmentent aussi les concentrations plasmatiques de SHBG. Le risque d'ATEV est donc aussi augmenté avec les COP non-orales [4].

### 3) Risque veineux des COP

Ce paragraphe est une revue de la littérature traitant du risque thrombo-embolique veineux imputé aux COP et notamment de la comparaison des risques entre les COP de 1/2G et celles de 3/4G.

D'après Gompel et Conard [3], quatre études cas-témoins, publiées en 1995 et 1996, ont rapporté pour la première fois que l'augmentation du risque d'ATEV était plus importante avec les nouvelles COP de 3G contenant du désogestrel et du gestodène qu'avec les COP plus anciennes de 2G contenant du lévonorgestrel.

Ces études suggéraient également que ce risque était supérieur la première année de traitement, n'était pas modifié par sa durée et disparaissait 3 mois après l'arrêt de celui-ci [11].

➤ La première étude est celle de l'OMS (*Who collaboration study and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet 1995*), elle montre que [3] :

Le risque relatif (RR avec intervalle de confiance noté entre parenthèses) d'ATEV, toutes COP confondues, par rapport aux femmes non-utilisatrices :

= 4,15 (3,09 - 5,57) en Europe

= 3,25 (2,59 - 4,08) en Asie, Afrique, Amérique du Sud

Le risque est majoré en cas d'obésité (IMC > 25), de tabagisme et d'antécédents d'HTA gravidique.

De plus, **l'utilisation de COP de 3G est associée à une augmentation significative du RR par rapport à l'utilisation de COP de 2G (en Europe, RR = 2,6 [1,4 - 4,8]).**

➤ La deuxième étude (*Jick et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal embolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. Lancet 1995*) met en évidence [3], après ajustement sur le tabac et le poids, que:

Le **RR d'ATEV, par rapport à l'utilisation de COP au norgestrel (2G)**, est pour le:

- **désogestrel = 2,2** (1,1 - 4,4)

- **gestodène = 2,1** (1,0 - 4,4)

➤ La troisième étude (*Spitzer et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders : an international case-study. BMJ 1996*) montre que [3]:

Le RR d'ATEV, par rapport à l'absence d'utilisation de COP, est pour :

- toute COP = 4,0 (3,1 - 5,3)

- les COP de 2G = 3,2 (2,3 - 4,3)

- les COP de 3G = 4,8 (3,4 - 6,7)

Le **RR d'ATEV des COP de 3G par rapport aux COP de 2G = 1,5** (1,1 - 2,1).

➤ La quatrième publication (*Bloemenkamp et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. Lancet 1995*), rapporte aussi [3] un **RR majoré chez les**

**utilisatrices de COP de 3G (RR = 2,5 [1,2 - 5,2])** et décrit, de plus, une augmentation du risque d'ATEV avec les contraceptifs oraux chez les femmes ayant une RPCA.

Les résultats de ces études vont dans le sens d'une augmentation du risque veineux avec les COP de 3G, mais ils pourraient résulter de biais, notamment le biais de prescription. Aucune de ces publications n'a défini avec précision à qui avaient été prescrites les pilules de 2G ou de 3G.

En effet, ces nouvelles pilules de 3G, présentées comme moins délétères sur le plan cardiovasculaire, ont probablement été plus volontiers prescrites à des femmes ayant un facteur de risque vasculaire, ce qui pourrait donc faire apparaître une incidence plus élevée d'ATEV, d'autant que les antécédents familiaux de thromboses veineuses n'avaient pas été pris en compte [1,3].

Il ressort aussi de ces études que les pilules de 3G ont plus souvent été l'objet de nouvelles prescriptions alors que les pilules au norgestrel étaient utilisées depuis plus longtemps. Or les ATEV sous pilules surviennent plus souvent lors des premiers mois d'utilisation, ce qui expliquerait aussi le sur-risque [1].

➤ L'avis de la Commission de la Transparence de 2007 [12] expose les résultats d'une étude de 2001 (*Kemmeren et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ*). Cette méta-analyse a inclus un total de 7 études (cas-témoins et de cohorte). Il est à noter qu'une recherche exhaustive des essais à inclure n'a pas été réalisée (biais de publication possible).

L'**Odd Ratio (OR)** de **survenue d'un ATEV**, chez les femmes utilisant une **COP orale de 3G versus celles utilisant une 2G**, était de **1,7 (1,4 - 2,0)**.

Cet OR est de 3,1 (2,0 - 4,6) chez les femmes ayant pris une COP de 3G pour la première fois, de 2,5 (1,6 - 4,1) chez les utilisatrices à court terme et de 2 (1,4 - 2,7) chez les utilisatrices au long cours.

➤ Une revue de la littérature (*Heinemann et al. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. Contraception 2007*), exposée dans une thèse [13], donne un aperçu de l'incidence des ATEV dans plusieurs groupes :

- Femmes non-utilisatrices, non-enceintes = 5 / 100 000 femmes
- Utilisatrices de COP à base de lévonorgestrel ou noréthistérone = 15 / 100 000 femmes
- Utilisatrices de COP à base de gestodène ou de désogestrel = 25 / 100 000 femmes
- Femmes enceintes = 60 / 100 000 femmes

➤ Une étude cas-témoins réalisée au Pays-Bas en 2009 (*Van Hylckama Vlieg et al. BMJ*) [14] a mis en évidence que :

L'OR d'ATEV, par rapport aux non-utilisatrices de COP, est pour le :

- lévonorgestrel = 3,6 (2,9 – 4,6)
- noréthistérone = 3,9 (1,4 – 10,6)
- gestodène = 5,6 (3,7 – 8,4)
- norgestimate = 5,9 (1,7 – 21,0) (résultats sur seulement 9 cas)
- drospirénone = 6,3 (2,9 – 13,7)
- cyprotérone = 6,8 (2,9 – 13,7)
- désogestrel = 7,3 (5,3 – 10,0)

L'OR d'ATEV, toutes COP confondues, diminue en fonction de la durée d'utilisation :

- < 3 mois = 12,6 (7,1 – 22,4)
- 3 à 6 mois = 8,3 (4,7 – 14,5)
- 6 à 12 mois = 7,5 (4,7 – 12,2)
- 12 à 24 mois = 5,0 (3,4 – 7,4)
- 24 à 60 mois = 5,2 (4,3 – 6,2)

Il y a une **augmentation du risque d'ATEV, par rapport aux utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel** [15], pour le :

- **désogestrel : OR = 2,0**
- **gestodène : OR = 1,6**

Comparativement aux contraceptifs contenant 30 µg d'EE, le risque d'ATEV est plus élevé pour ceux contenant 50 µg d'EE (OR = 1,9) et n'est pas significativement différent pour ceux contenant 20 µg d'EE (OR = 0,8) [15].

➤ Une étude de cohorte danoise de 2009 (Lidegaard et al., BMJ [16]) a évalué le risque d'ATEV sous COP chez des femmes de 15 à 49 ans, de 1995 à 2005.

Le RR d'ATEV, **par rapport à une COP de 2G au lévonorgestrel**, ajusté sur la durée d'exposition, pour une même dose d'EE (30-40 µg), est pour :

- **noréthistérone = 0,98** (0,71 – 1,37)
- **norgestimate = 1,19** (0,96 – 1,47)
- **drospirénone = 1,64** (1,27 – 2,10) significatif
- **désogestrel = 1,82** (1,49 – 2,22) significatif
- **gestodène = 1,86** (1,59 – 2,18) significatif
- **cyprotérone = 1,88** (1,47 – 2,42)

Le RR d'ATEV (intervalle de confiance 95%), en fonction de la dose d'EE et du type de progestatif, ajusté à la durée d'utilisation, est :

Dose d'EE	Lévonorgestrel	Désogestrel	Gestodène	Noréthistérone
+ 50 µg	1,20 (0,85 – 1,71)	-	-	1,44 (0,97 – 2,14)
+ 30-40 µg	1 (référence)	1,82 (1,49 – 2,22)	1,86 (1,59 – 2,18)	0,98 (0,71 – 1,37)
+ 20 µg	-	1,51 (1,25 – 1,82)	1,51 (1,22 – 1,86)	-

Chez les utilisatrices de COP orale, le risque d'ATEV diminue avec la dose d'EE :

- tendance favorable non significative du risque entre 50 et 30-40 µg d'EE pour le lévonorgestrel et le noréthistérone
- diminution significative du risque entre 30-40 et 20 µg d'EE pour le désogestrel et le gestodène [15].

Le RR d'ATEV diminue avec la durée d'utilisation (toutes COP confondues) :

- 1<sup>ère</sup> année d'utilisation = 4,17 (3,73 – 4,66)
- entre 1 et 4 ans = 2,98 (2,73 – 3,26)
- > 4 ans d'utilisation = 2,76 (2,53 – 3,02)

Les auteurs concluent que le risque pour les non-utilisatrices de COP (risque de référence) est égal à 3,01 / 10 000 femmes / an. Le risque pour les utilisatrices de COP toutes générations confondues est égal à 6,29 / 10 000 femmes / an.

Il existe deux facteurs confondants dans cette étude, qui n'ont pas été pris en compte pour l'analyse des résultats : les prédispositions familiales de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et l'indice de masse corporelle (IMC). De plus, le désogestrel et le gestodène, introduits en 1980, étaient considérés moins à risque que les COP plus anciennes. Donc les femmes avec des prédispositions familiales se sont vu prescrire préférentiellement ces nouvelles pilules.

➤ Une étude cas-témoins réalisée en Autriche en 2010 (Heinemann et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism : outlook 10 years after the third-generation « pill scare ». Contraception 2010), exposée dans la Commission de la Transparence de 2012 [15], avait pour but de comparer le risque d'ATEV sous COP orales contenant du gestodène à celui observé sous COP orales de 2G. Les OR ajustés pour les COP contenant du gestodène par rapport aux COP de 2G étaient proches de 1 et non statistiquement significatifs. Il y a cependant un biais d'intérêt car cette étude a été financée par un laboratoire pharmaceutique commercialisant des COP orales contenant du gestodène.

➤ Une étude réalisée au Danemark (Lidegaard et al, BMJ 2011 [17]), sur la même cohorte de femmes de 15 à 49 ans de 2001 à 2009 que celle ayant fait l'objet d'une publication antérieure, avait pour but d'évaluer le risque de 1er ATEV sous COP orales en fonction du type de progestatif et de la dose d'EE.

Le RR de 1<sup>er</sup> ATEV confirmé, par rapport aux non-utilisatrices de COP, ajusté pour une même dose d'EE (30-40µg) est pour :

- lévonorgestrel = 2,9 (2,2 – 3,8)
- noréthistérone = 2,2 (1,1 – 4,5)
- norgestimate = 3,5 (2,9 – 4,3)
- gestodène = 6,2 (5,6 – 7,0)
- cyprotérone = 6,3 (5,1 – 7,9)
- drospirénone = 6,4 (5,4 – 7,5)
- désogestrel = 6,6 (5,6 – 7,8)

Le RR de 1<sup>er</sup> ATEV confirmé, par rapport aux utilisatrices de COP contenant du **lévonorgestrel**, ajusté pour une même dose d'EE (30-40µg) est :

- noréthistérone = 0,8 (non significatif)
- norgestimate = 1,2 (non significatif)
- **gestodène = 2,1 (1,6 – 2,8)**
- **drospirénone = 2,1 (1,6 – 2,8)**
- **désogestrel = 2,2 (1,7 – 3,0)**

Le RR d'ATEV, par rapport aux utilisatrices de lévonorgestrel + 30-40 µg d'EE, en fonction de la dose d'EE associée à différents progestatifs, ajusté sur la durée d'utilisation est :

	Désogestrel	Gestodène	Drospirénone
<b>+ 30-40 µg d'EE</b>	2,44 (1,65 – 3,02)	2,12 (1,61 – 2,78)	2,09 (1,55 – 2,82)
<b>+ 20 µg d'EE</b>	1,60 (1,20 – 2,14)	1,70 (1,27 – 2,27)	2,22 (1,27 – 3,89)

L'évolution du RR d'ATEV, par rapport aux non-utilisatrices de COP, en fonction de la durée d'utilisation est :

	Lévonorgestrel	Désogestrel	Gestodène	Drospirénone
< 3 mois	4,07	4,59	4,83	4,70
3 à 12 mois	2,54	4,20	4,65	5,95
1 à 4 ans	2,12	3,77	4,12	3,38
> 4 ans	1,88	4,64	3,94	4,34

Le risque d'ATEV, par rapport aux non-utilisatrices de COP, diminue avec la durée d'utilisation pour le lévonorgestrel, sans précision de significativité. Le risque ne diminue pas avec la durée d'utilisation pour le désogestrel et pour le gestodène [15].

Avant cette étude, les résultats des risques encourus avec la drospirénone étaient controversés. Après, il est admis que la drospirénone a un risque similaire aux désogestrel, gestodène et cyprotérone.

Ci-après un tableau extrait de cet article synthétisant les résultats de 15 études sur le risque d'ATEV des COP de 3/4G comparativement aux non-utilisatrices de COP ou aux utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel, ainsi que les résultats de l'étude elle-même.

Study	Sampling period	No of events*	Relative risk (95% CI)		
			COC with levonorgestrel	COC with third generation progestogens†	COC with drospirenone
Bloemenkamp <sup>1</sup>	1988-92	126	3.8 (1.7 to 8.4)	8.7 (3.9 to 19.3)	NA
WHO <sup>4</sup>	1989-93	433	3.6 (2.5 to 5.1)	7.4 (4.2 to 12.9)	NA
Jick <sup>2</sup>	1991-4	80	1 (Reference)	1.8 (1.0 to 3.2)	NA
Spitzer <sup>5</sup>	1991-5	471	3.7 (2.2 to 6.2)	6.7 (3.4 to 13)	NA
Farmer <sup>6</sup>	1991-5	85	3.1‡ (2.1 to 4.5)	5.0‡ (3.7 to 6.5)	NA
Lewis <sup>8</sup>	1993-5	502	2.9 (1.9 to 4.2)	2.3 (1.5 to 3.5)	NA
Todd <sup>9</sup>	1992-7	99	1 (Reference)	1.4 (0.7 to 2.8)	NA
Bloemenkamp <sup>7</sup>	1994-8	185	3.7 (1.9 to 7.2)	5.6 (NA)	NA
Lidegaard <sup>13</sup>	1994-8	987	2.9 (2.2 to 3.8)	4.0 (3.2 to 4.9)	NA
Dinger <sup>14</sup>	2000-4	118	1 (Reference)	1.3 (NS)	1.0 (0.6 to 1.8)
Vlieg <sup>17</sup>	1999-2004	1524	3.6 (2.9 to 4.6)	7.3 (5.3 to 10.0)	6.3 (2.9 to 13.7)
Lidegaard <sup>18</sup>	1995-2005	4213	2.0 (1.8 to 2.3)	3.6 (3.3 to 3.8)	4.0 (3.3 to 4.9)
Dinger <sup>19</sup>	2002-8	680	1 (Reference)	NA	1.0 (0.6 to 1.8)
Parkin <sup>20</sup>	2002-9	61	1 (Reference)	NA	2.7 (1.5 to 4.7)
Jick <sup>21</sup>	2002-8	186	1 (Reference)	NA	2.8 (2.1 to 3.8)
Present study:					
All reported events*	2001-9	4246	2.2 (1.7 to 2.8)	4.2 (3.6 to 4.9)	4.5 (3.9 to 5.1)
Confirmed events only*	2001-9	2707	2.9 (2.2 to 3.8)	6.8 (5.7 to 8.1)	6.3 (5.4 to 7.5)

COC=combined oral contraceptives; NA=not available; NS=non-significant.

\*Events are venous thromboembolisms.

†Desogestrel or gestodene.

‡Absolute risk per 10 000 women years.

Tous les résultats vont dans le même sens, à savoir une augmentation du risque d'ATEV sous COP et cette augmentation est plus importante chez les utilisatrices de COP de 3/4G.

Il faut signaler, comme le met en évidence le rapport de 2013 de l'Académie Nationale de Médecine [8], que les études épidémiologiques récemment publiées sont de plusieurs ordres de validité et ont suscité une grande controverse quant à l'interprétation des résultats. En effet, les études prospectives de surveillance longitudinale où peu de sujets sont perdus de vue (*Dinger JC, Heinemann LAJ, et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007*), ne montrent pas de différence entre les pilules contenant de la drospirénone et les autres COP.

➤ Une revue systématique d'études publiées entre janvier 1995 et avril 2010 (*Martinez et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. European Journal of Contraceptive and Reproductive Health Care. 2012*), dont les résultats sont exposés dans l'annexe de la Commission de la Transparence de 2012 (15), avait pour but de déterminer l'effet des COP, quelle que soit leur voie d'administration, sur le risque d'ATEV.

Deux analyses ont comparé les **COP contenant du désogestrel à celles contenant du lévonorgestrel** :

- 10 études cas-témoin : **OR = 1,62** (hétérogénéité significative entre les études).
- 8 études de cohortes : **RR = 1,93** (hétérogénéité significative entre les études).

Deux analyses ont comparé les **COP contenant du gestodène à celles contenant du lévonorgestrel** :

- 8 études cas-témoins : **OR = 1,49** (hétérogénéité significative entre les études).
- 5 études de cohortes : **OR = 1,33**.

Une analyse ayant inclus 4 études cas-témoins a comparé les **COP contenant du norgestimate à celles contenant du lévonorgestrel** : **OR = 1,11**.

➤ Une analyse de la littérature réalisée en 2012 par *Lidegaard et al.* [18], met en évidence que :

Le risque d'ATEV est multiplié par 3 pour le noréthistérone, le lévonorgestrel ou le norgestimate par rapport aux non-utilisatrices de COP.

Le risque d'ATEV est multiplié par 6 pour les utilisatrices de COP au désogestrel, gestodène, drospirénone, cyprotérone et d'anneau vaginal par rapport aux non-utilisatrices de COP.

**Le risque d'ATEV des COP de 3/4G par rapport aux COP contenant du lévonorgestrel est multiplié par 1,5 à 2,8 dans sept études et est égal à 1 dans deux études.**

Les auteurs précisent que, cependant, les femmes doivent être informées que le risque absolu est faible et doivent connaître les symptômes des ATEV. Ils soulignent qu'il faut recueillir des informations sur l'histoire familiale des ATEV afin d'avoir un rapport bénéfice/risque acceptable lors de la prescription d'une COP.

Les conclusions de l'étude sont :

⇒ **Pour une première contraception**, il vaut mieux prescrire une **COP mini ou micro-dosée** avec de la **noréthistérone**, du **lévonorgestrel** ou du **norgestimate**.

⇒ **Pour les femmes sous COP de 3/4G**, bien que le **risque absolu d'ATEV soit faible**, un **changement pour une COP contenant de la noréthistérone**, du **lévonorgestrel** ou du **norgestimate**, peut **réduire de moitié leur risque d'ATEV**.

Un rapport de l'ANSM de 2013 [11] fournit des éléments concernant la validité de cette étude. Il note que les chirurgies n'étaient pas des critères d'exclusion mais que cependant elles ne sont pas considérées comme des facteurs majeurs d'ATEV et qu'il n'y a pas de recommandation pour une prophylaxie de la thrombose veineuse en cas de traumatisme des membres inférieurs ou de chirurgie d'appendicectomie.

Les femmes utilisatrices d'une COP non orale (patch transdermique, anneau vaginal) n'étaient pas exclues non plus, alors que le risque d'ATEV dans cette population est augmenté par rapport aux non-utilisatrices de COP. Leur nombre étant faible, l'ANSM estime que l'impact éventuel de leur non-exclusion sur l'estimation est marginal.

De plus, certains facteurs n'ont pas été pris en compte, comme le tabac et la surcharge pondérale. L'ANSM note que le tabac n'est pas un facteur de risque majeur reconnu d'ATEV et la prise en compte de la surcharge pondérale dans les analyses d'autres études (*Dinger et al., 2007*, *Vlieg et al., 2009*, *Lidegaard et al., 2009*) n'a pas modifié leurs résultats.

➤ Dans un article de Plu-Bureau et al. de 2008 [4], il est exposé que le risque d'ATEV n'est pas différent entre contraception orale et contraception transdermique d'après une étude de *Jick et al. (Contraception, 2006)* tandis qu'il est 2 fois plus élevé dans l'étude de *Cole et al. (Obstetrics and Gynecology, 2007)* (activation plus importante de la coagulation de la voie transdermique par rapport à la voie orale).

Il est noté de plus, d'après deux essais randomisés sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux, que l'activation de la coagulation est de même ampleur par voie orale ou vaginale.

➤ Une étude danoise de 2012 (*Lidegaard et al., BMJ* [19]) chez des femmes de 15 à 49 ans, de 2001 à 2010, a mis en évidence que :

Le RR d'ATEV confirmé, par rapport aux non-utilisatrices de COP, ajusté sur l'âge, est :

- Patch = 7,9 (3,5 – 17,7)

- Anneau = 6,5 (4,7 – 8,9)

Le RR d'ATEV confirmé, **par rapport aux utilisatrices de COP de 2G contenant du lévonorgestrel**, est :

- **Patch = 2,3** (1,0 – 5,2)

- **Anneau = 1,9** (1,3 – 2,7)

➤ L'étude de *Sidney et al., 2012* [20], met en évidence un **sur-risque d'ATEV chez les utilisatrices de COP contenant de la drospirénone**, notamment celles de moins de 35 ans, **comparativement aux utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate**.



➤ Dans la méta-analyse de *Stegeman et al., 2013* [21], les auteurs concluent que le **RR d’ATEV entre les COP orales contenant 30-35 µg d’EE associés au gestodène, au désogestrel, à l’acétate de cyprotérone ou à la drospirénone est identique et 50 à 80% plus important que celui des COP à base de lévonorgestrel.**

De plus, ils indiquent que la COP orale ayant le moindre risque est l’association de 30 µg d’EE avec du lévonorgestrel.

Tableau, issu de cet article, exposant les RR comparés d’ATEV selon la génération du progestatif contenu dans la COP utilisée :

	Non-utilisatrice	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération	3 <sup>ème</sup> génération
Non-utilisatrice	1			
1 <sup>ère</sup> génération	3,2 (2,0 – 5,1)	1		
2 <sup>ème</sup> génération	2,8 (2,0 – 4,1)	0,9 (0,6 – 1,4)	1	
3 <sup>ème</sup> génération	3,8 (2,7 – 5,4)	1,2 (0,8 – 1,9)	1,3 (1,0 – 1,8)	1

➤ Dans la synthèse de *Plu-Bureau et al.* de 2013 explorant le risque de thrombose veineuse [7], on peut relever les résultats suivants :

La diminution de la dose d’EE de 100 à 50 µg puis à 30 µg a été associée à une diminution du risque d’ATEV. Le passage de 30 à 20 µg d’EE n’a pas donné de résultats concluant concernant la diminution du risque. Cependant deux récentes études suggèrent que cette réduction de dose d’EE pourrait être associée à une diminution du risque thrombotique, et spécialement pour les utilisatrices de COP de 3G.

Tableau tiré de cet article [7] exposant le risque d’ATEV selon le type de progestatif associé à différentes doses d’EE:

Auteur, année de publication	Dose d’EE (µg)	Lévonorgestrel	Désogestrel	Gestodène
Lidegaard et al., 2002 <sup>a</sup>	30 – 40	3,4 (2,5 – 4,7)	5,4 (3,6 – 8,0)	3,5 (2,8 – 4,5)
	20	-	4,8 (3,2 – 7,1)	2,0 (0,7 – 5,7)
Van Hylcklama et al., 2009 <sup>b</sup>	30 – 40	1	1	1
	20	1,1 (0,4 – 3,1)	0,7 (0,4 – 1,2)	0,3 (0,2 – 0,7)
Lidegaard et al., 2011 <sup>a</sup>	30 – 40	2,9 (2,2 – 3,8)	6,6 (5,6 – 7,8)	6,2 (5,6 – 6,9)
	20	-	4,8 (4,2 – 5,6)	5,1 (4,4 – 11,5)

<sup>a</sup> le groupe de référence est les non-utilisatrices de COP

<sup>b</sup> le groupe de référence est les utilisatrices de COP contenant 30-40 µg d’EE

Tableau tiré de l’article [7] exposant **le risque d’ATEV chez les utilisatrices de COP contenant de la drospirénone comparativement aux utilisatrices de COP de 2G :**

Auteur, année de publication	OR (IC 95%)
Van Hylckama et al., 2009	1,7 (0,7 – 3,9)
Lidegaard et al., 2011	2,1 (1,7 – 2,8)
Jick et al., 2011	2,4 (1,7 – 3,4)
Parkin et al., 2011	3,3 (1,4 – 7,6)
FDA, 2011	1,5 (1,2 – 1,9)

Cette synthèse montre que les **pilules de 3G sont associées à un risque significativement plus important d’ATEV que les pilules de 2G (OR = 1,7 [1,4 – 2,0]).** Il en est de même pour les COP contenant de la drospirénone (OR = 1,7 [1,4 – 2,2]).

La synthèse de 2 études cas-témoins et de 2 études de cohortes met en évidence que les femmes utilisant un patch contraceptif ont un risque d'ATEV plus important de 50% par rapport à celles utilisant une COP orale à base du même progestatif (RR = 1,5 [1,2 – 1,8]).

Sur la base de 2 études de cohortes, les auteurs ont conclu à un **risque d'ATEV majoré de 70% avec l'anneau vaginal par rapport à une COP orale à base de lévonorgestrel** (RR = 1,7 [1,3 – 2,3]) [22].

Ces résultats montrent que **l'administration d'EE par voie non orale n'est pas plus sûre et qu'elle semble être plus thrombogène que la voie orale.**

Les auteurs concluent que l'utilisation d'une COP est significativement associée à un risque d'ATEV même si le risque absolu reste faible. **L'augmentation du risque thrombotique est plus important pour les utilisatrices de COP de 3/4G comparativement à celles de COP de 2G.**

➤ D'après la revue Prescrire [22], l'étude de Wu et al. (Drospirenone containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis : a systematic review. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2013), a recensé 22 publications ayant évalué le risque de thrombose veineuse associé à la drospirénone.

Dans 8 études qui ont **comparé la drospirénone au lévonorgestrel**, les RR se sont situés **entre 1,0 et 3,3** et 5 études ont montré une **augmentation statistiquement significative du risque.**

3 études ont comparé la drospirénone à l'absence de contraception ; les RR se sont situés entre 4,0 et 6,3.

➤ Compte tenu du manque de données spécifiques disponibles concernant le risque d'ATEV avec les COP de 3G contenant du norgestimate ou les COP de 4G contenant de la chlormadinone, du diénogest et du normégestrol, les autorités de santé (ANSM et HAS 2012) font l'hypothèse d'un niveau de risque d'ATEV identique à celui documenté pour les autres COP de 3 et 4G [11], voire un risque identique au lévonorgestrel pour le norgestimate (ANSM 2013).

➤ Bien que les effets indésirables des nouvelles pilules contenant de l'œstradiol naturel ne soient pas encore connus de façon définitive, il est possible qu'un certain degré de risque veineux soit également associé à l'utilisation de valérate d'œstradiol ou de 17-béta-œstradiol per os. D'autres études sont nécessaires [7,10].

Selon l'EMA 2011, l'incidence des ATEV chez les femmes de 15 à 44 ans est :

- Non-utilisatrice de COP = 1 cas / 10 000 femmes / an
- Grossesse = 6 cas / 10 000 femmes / an
- Utilisatrice de COP de 2G = 2 cas / 10 000 femmes / an
- Utilisatrice de COP de 3/4G = 4 cas / 10 000 femmes / an (1 à 4 décès / 100 000 femmes / an en plus par rapport aux COP de 2G)

D'après Lidegaard et al., 2011, il faudrait que 2 000 femmes changent leur COP de 3/4G pour une COP de 2G afin de prévenir 1 ATEV par an.

Le risque d'ATEV se manifeste surtout au cours de la première année de traitement, décline avec le temps, tout en restant significativement supérieur par rapport aux non-utilisatrices de COP et disparaît 4 mois après l'arrêt de la COP.

Ce risque est plus important pour les doses d'EE de 50 µg que pour les doses de 30 µg, il reste imparfaitement évalué pour les pilules contenant 15 à 20 µg d'EE.

La conclusion de plusieurs études est que l'option la moins risquée, par rapport au risque d'ATEV, est l'utilisation d'une COP contenant du lévonorgestrel (ou du noréthistérone ou du norgestimate) associée à une dose < 50 µg d'EE.

Le risque d'ATEV, par rapport aux utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel, est multiplié par 2,3 pour le patch contraceptif et 1,9 pour l'anneau vaginal.

Le risque veineux augmente de façon significative selon certains facteurs de prédispositions : au-delà de 40 ans, en cas d'antécédent personnel d'ATEV, en cas de thrombophilie héréditaire (risque multiplié par un facteur 5 à 16), ou lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque de thrombose (obésité, post-partum, chirurgie, immobilisation).

Le risque veineux est le déterminant le plus important de la balance bénéfique/risque, l'histoire familiale et personnelle de MTEV doit être systématiquement recherchée avant de prescrire une COP.

#### **4) Risque artériel des COP**

Outre le risque d'accidents veineux, il existe lors de la prise d'une contraception hormonale un risque d'accidents artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), toutefois beaucoup plus rares. En effet, chez les utilisatrices de COP, l'incidence annuelle d'ATEV est proche de 7 / 10 000 femmes et est 10 fois plus fréquente que les accidents artériels : 0,7 / 10 000 femmes pour l'infarctus du myocarde (IDM) et 0,9 / 10 000 femmes pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'après un rapport de la Food and Drug Administration (FDA) de 2011 [7].

Nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer le niveau de risque artériel des COP et plus particulièrement des COP de 3/4G.

Il est à noter que la plupart des études sont difficilement interprétables car elles répertorient un faible nombre de cas ainsi que de multiples facteurs confondants.

➤ Les données de la Nurses' Health Study (Stampfer et al., A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. New England Journal of Medicine, 1988), présentées dans les recommandations de la Société française d'endocrinologie de 2012 [10], à partir d'une population initiale de 119 061 femmes suivies pendant 8 années, ne font pas apparaître d'augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires chez les utilisatrices de COP orales (OR = 0,95 [0,81 - 1,11]).

Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire associés, le RR chez les femmes ayant utilisé des COP orales était :

- pour les IDM = 0,8 (0,6-1,0)
- pour les AVC = 1,0 (0,7-1,3)
- pour la mortalité cardio-vasculaire = 0,90 (0,7-1,2)

Dans cette étude, il n'est pas retrouvé d'association entre la durée d'utilisation des COP orales et le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires.

Dans la référence pharmacologique anglo-saxonne « Martindale » [23] ainsi que dans les recommandations de la Société française d'endocrinologie [10], sont exposés les résultats des études suivantes :

➤ Lidegaard et al, 1993 [23] :

Les doses d'EE de 30-40 µg sont associées à un moindre risque d'AVC par rapport aux COP contenant 50 µg d'EE.

➤ The Nurses' Health Study, 1994 [23] :

Il n'y a pas d'association entre l'utilisation de COP et le décès par maladies cardio-vasculaires.

➤ WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, 1996 [23] :

L'OR (IC 95%) pour tous les types d'AVC, chez les utilisatrices de COP, est :

	Europe	Afrique, Asie, Amérique latine
COP avec < 50 µg d'EE	1,41 (0,90 – 2,20)	1,86 (1,49 – 2,33)
COP avec > 50 µg d'EE	2,71 (1,70 – 4,32)	1,92 (1,48 – 2,50)

En Europe, l'incidence d'AVC, chez les femmes de 20 à 44 ans :

- non-utilisatrices de COP = 4,8 / 100 000 femmes / an
- utilisatrices de COP contenant < 50 µg d'EE = 6,7 / 100 000 femmes / an
- utilisatrices de COP contenant > 50 µg d'EE = 12,9 / 100 000 femmes / an

Le risque d'AVC hémorragique n'est significatif que chez les femmes âgées > 35 ans, celles ayant un antécédent d'HTA et chez les fumeuses.

Le risque d'AVC ischémique est:

- en Europe : OR = 2,99 (1,65 – 5,40)
- en Afrique, Asie, Amérique latine : OR = 2,93 (2,15 – 4,00)

L'OR diminue si les femmes sont âgées de < 35 ans, chez les non fumeuses, si elles n'ont pas d'antécédent d'HTA, et chez celles dont la TA a été vérifiée avant la prescription de COP.

Le risque n'est pas relié à la durée ou au passé d'utilisation de COP.

➤ WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet 1997 :

Cette étude cas-témoins de l'OMS réalisée chez 1 309 femmes, en Europe et dans des pays en voie de développement, souligne l'augmentation du risque d'IDM sous COP orale chez les femmes ayant des facteurs de risque associés et chez celles qui n'ont pas été bien sélectionnées (vérification de la TA avant la prescription), par rapport aux femmes non-utilisatrices [10] :

	OR (IC 95%)
Non fumeuses et normo-tendues	1,1 (0,12 – 9,69)
Non fumeuses et hypertendues	16,4 (3,08 - 87,7)
Fumeuses et normo-tendues	26,6 (7,00 - 101)
Fumeuses et hypertendues	71,4 (16,5 - 309)

Chez les femmes de < 35 ans, non fumeuses, l'excès d'IDM sous COP est de 3/1 million de femmes/an, et encore moins chez les femmes pour lesquelles la TA a été vérifiée avant et tout au long de la prescription de COP.

Chez les femmes qui ont > 35 ans et qui fument, il y a une augmentation des IDM à 400/1 million de femmes/an.

Il n'y a pas d'augmentation du risque chez les femmes ayant un passé d'utilisation de COP.

Il n'y a pas de différence de risque entre le **désogestrel**, le **gestodène** et le **lévonorgestrel** [23].

➤ OMS Scientific Group meeting 1997 [23] :

Le risque d'IDM avec le lévonorgestrel est supérieur au risque chez les femmes non-utilisatrices de COP. Le risque d'IDM n'est pas augmenté avec les COP de 3G par rapport aux non-utilisatrices de COP. Cependant, **les données disponibles ne permettent pas de conclure que le risque d'IDM soit lié au type de progestatif.**

➤ Dans une étude cas-témoin de 1997 (Heinemann et al., BMJ), il n'y avait **pas de différence significative** pour le **risque d'AVC ischémique entre les COP à faible dose**

**d'EE contenant des progestatifs de 2G et celles de 3G** (désogestrel, gestodène, norgestimate) [23].

➤ The Royal College of General Practitioners' study 1999 [23] :

Il y a une augmentation du décès par AVC avec une COP en cours ou arrêtée depuis moins de 10 ans, mais pas après 10 ans d'arrêt.

➤ Une ré-analyse de l'étude de l'OMS (Poulter et al., Lancet, 1999) confirme les conclusions selon lesquelles le **risque d'AVC entre les COP de 2G et celles de 3G est similaire**.

Les mêmes conclusions sont retrouvées dans l'étude de Jick et al, Lancet, 1999, ainsi que dans une étude allemande de 2002 (Kemmeren et al., Stroke) [23].

➤ Dunn et al., Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. BMJ 1999 [10] :

Dans cette étude cas-témoins, réalisée chez 2 176 femmes, le risque d'IDM n'était pas significativement augmenté chez les femmes sous COP orale (1,4 [0,78 - 2,52]).

Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, ces OR étaient :

- **COP de 2G** (lévonorgestrel ou norethistérone) = **1,10** (0,52 - 2,30)
- **COP de 3G** (désogestrel ou gestodène) = **1,78** (0,66 - 4,83)

➤ Lidegaard et al., 1998 et 2002 [23] :

Les **COP contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate** sont associées à un **risque plus important d'AVC** que les **COP contenant du désogestrel ou du gestodène**.

➤ Une méta-analyse de 2000 [23] met en évidence qu'il existe une augmentation du risque d'AVC ischémique avec l'utilisation de COP et que le risque est moins élevé pour les COP avec de faibles doses d'EE et dans les études où les femmes étaient non fumeuses, non hypertendues.

➤ Tanis et al., Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. New England Journal of Medicine 2001 [10] :

Dans cette étude cas-témoins réalisée chez 1 173 femmes, celles sous COP orale présentent un OR ajusté d'IDM de 2,0 (1,5 - 2,8).

Dans cette étude, **l'augmentation de l'OR** apparaît :

- **significative chez les femmes sous COP de 2G** (lévonorgestrel) = **2,7** (1,6 - 4,3)
- mais **pas chez celles sous COP de 3G** (désogestrel ou gestodène) = **1,3** (0,8 - 2,3).

➤ Kemmeren et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study : oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. Stroke 2002 :

Il s'agit d'une étude cas-témoins, multicentrique chez 1 128 femmes âgées de 18 à 49 ans dont les résultats sont explicités dans l'avis de la Commission de la Transparence de 2007 [12]. Une **augmentation du risque de survenue d'AVC ischémiques** a été observée chez les utilisatrices de COP orale **versus les non-utilisatrices** :

- pour toute COP = **2,3** (1,6 - 3,3)

- avec les COP de 2G = 2,4 (1,6 - 3,7)
- avec les COP de 3G = 2,0 (1,2 - 3,5)

Les auteurs concluent que **le risque de survenue d'un AVC est identique quel que soit le contraceptif oral utilisé (2G ou 3G)** (OR = 1,0 [0,6 - 1,8]). Ce risque augmente avec l'âge.

➤ Par ailleurs, 2 autres méta-analyses (*Khader et al. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Contraception 2003* et *collaboration de la Cochrane Library, non publiée mais présentée à l'OMS pour la révision des critères de recevabilité pour l'adoption des méthodes contraceptives*), aboutissaient à des résultats **non significatifs** d'après le rapport de l'ANAES de 2004 [24] :

- 3G versus non-utilisatrices : OR = 1,27 (0,96 - 1,67)
- 2G versus non-utilisatrices : OR = 2,17 (1,76 - 2,69)
- **3G versus 2G** : OR = **0,62** (0,26 - 1,48)

➤ *Baillargeon et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005* :

Les résultats de cette étude sont exposés dans l'avis de la Commission de la Transparence de 2007 [12]. L'objectif de cette méta-analyse, incluant 14 études cas-témoins, était d'évaluer la tolérance cardio-vasculaire à long terme des contraceptifs oraux dosés à moins de 50 µg d'EE. Il est à noter que la recherche des essais à inclure n'a pas été exhaustive (biais de publication possible).

La prise de COP orales de 3G est associée à une augmentation significative du risque d'AVC ischémiques (OR = 2,03 [1,15 - 3,57]).

Les COP orales de 2G, versus non-utilisatrices, sont associées à une augmentation significative du risque de survenue d'AVC ischémiques (OR = 2,54 [1,96 - 3,28]) et d'IDM (OR = 1,85 [1,03 - 3,32]).

Et il n'y a **pas de différence significative entre les générations de progestatifs pour le risque d'AVC ischémique**. Ce résultat confirme les conclusions d'une méta-analyse de *Gillum et al., JAMA, 2000* [23].

➤ *Stefanick et al., Reanalysis of the Women's Health Initiative oral contraceptive data reveals no evidence of delayed cardiovascular benefit. Fertil Steril, 2005* :

Une analyse post-hoc de l'étude WHI (Women's Health Initiative) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'accidents cardio-vasculaires chez les femmes ayant un passé d'utilisation de COP orales [10].

➤ *Margolis et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. Fertil Steril 2007* :

Cette étude de cohorte prospective suédoise, ayant suivi 48 321 femmes pendant 11 ans, n'a **pas** mis en évidence d'augmentation du **RR d'IDM** chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des COP orales [10], ni de **variation du risque en fonction du type de contraception (génération du progestatif et dose d'œstrogène)** [15,25].

Après ajustement sur l'âge, le niveau d'étude, l'activité physique, la consommation d'alcool et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, tabagisme, diabète), le RR d'IDM était :

- chez les femmes sous COP orale = 0,7 (0,4 - 1,4)
- chez les anciennes utilisatrices de COP orale = 1,0 (0,7 - 1,4)

En outre, la durée d'utilisation des COP orales n'était pas associée à une augmentation du risque d'IDM [10].

➤ Dans un article de 2008 (*Bricaire et Plu-Bureau. 2008* [27]), les auteurs insistent sur le fait qu'il faut toujours tenir compte du facteur migraine qui potentialise le risque d'accident vasculaire sur certains terrains, notamment chez les fumeuses. Ainsi, dans une méta-analyse le risque d'ischémie cérébrale chez les femmes migraineuses utilisatrices de COP a été évalué à 8,72 (5,05 - 15,05). Si les 3 facteurs sont combinés (COP + tabac + migraine), le niveau de risque, certes basé sur un faible nombre de cas, était encore plus important (OR = 34,4 [3,27 - 361]). Le risque artériel est d'autant plus important que d'autres facteurs de risque coexistent.

➤ *Shufelt et al. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology 2009* :

Dans cette étude, un RR d'accidents cardio-vasculaires augmenté de 2,5 (1,3 - 4,9) était noté chez les femmes en cours de COP orale. Il était de plus signalé que 70% des accidents cardio-vasculaires étaient survenus chez des fumeuses [10].

➤ Une analyse effectuée sur une cohorte danoise (*Lidegaard et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. New England Journal of Medicine 2012*) a étudié le risque de 1<sup>er</sup> AVC ischémique et de 1<sup>er</sup> IDM sous COP orale. L'analyse a été stratifiée sur la dose d'EE, le type de progestatif et la durée d'utilisation. D'après des rapports de la Commission de la Transparence [15,25] et un article de Plu-Bureau et al. [26], cette étude est la plus grande cohorte publiée incluant 1 725 cas d'IDM sur 1 626 158 femmes incluses. L'évaluation des risques a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Cette étude a conclu à **une augmentation significative du risque d'AVC ischémique (1,4 à 2,2 fois plus important) et d'IDM (1,5 à 2 fois plus important) chez les utilisatrices de COP contenant 30-40 µg d'EE**, par rapport aux non-utilisatrices, **sans différence significative en fonction de la nature du progestatif.**

Néanmoins, le **risque d'AVC ischémique est significativement plus important** chez les utilisatrices de COP contenant **drospirénone + 30 µg d'EE**, comparé aux non-utilisatrices (RR = 1,64 [1,24 - 2,18]).

Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'IDM avec la dose d'EE :

- COP avec 20 µg d'EE : RR = 1,40
- COP avec 50 µg d'EE : RR = 3,73

La tendance n'était pas significative pour les AVC ischémiques :

- COP avec 20 µg d'EE : RR = 1,60
- COP avec 50 µg d'EE : RR = 1,97



L'utilisation passée de COP avait un risque d'AVC ischémique similaire à l'absence d'utilisation.

➤ L'étude de Sidney et al., 2012 [20], met en évidence un **sur-risque artériel chez les utilisatrices de COP contenant de la drospirénone**, notamment celles de plus de 35 ans, **comparativement aux utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate**.

➤ La synthèse de Plu-Bureau et al., 2013 [26] concernant le risque artériel des COP met en évidence les points suivants :

- Risque d'IDM

L'OR combiné de la revue de 11 études, de 1994 à 2011, montre une augmentation significative du risque d'IDM de 1,7 (1,2 – 2,3) chez les utilisatrices de COP.

L'analyse de 7 études cas-témoins réalisées de 1997 à 2012, montre une augmentation du risque d'IDM chez les utilisatrices de COP selon la génération du progestatif versus les non-utilisatrices. Les OR combinés sont pour :

- utilisatrices de 1G = 2,9 (2,1 – 4,1)
- utilisatrices de 2G = 2,1 (1,7 – 2,4)
- utilisatrices de 3G = 1,8 (1,6 – 2,1)

L'augmentation du risque d'IDM entre les 1G et les 3G est significative ( $p < 0,01$ ). **Le risque entre les 2G et 3G est similaire** ( $p = 0,23$ ).

La différence entre les 1G et les 2/3G peut être due au progestatif et/ou à la dose d'EE.

- Risque d'AVC

L'analyse de 14 études réalisées de 1996 à 2011 fait ressortir un OR combiné de 1,8 (1,2 – 2,8) concernant le risque d'AVC ischémique chez les utilisatrices de COP versus les non-utilisatrices.

L'analyse de 7 études réalisées de 1996 à 2012, met en évidence une augmentation du risque d'AVC ischémique chez les utilisatrices de COP selon la génération versus les non-utilisatrices. Les OR combinés sont :

- utilisatrices de 1G = 2,6 (2,0 – 3,4)
- utilisatrices de 2G = 1,9 (1,6 – 2,2)
- utilisatrices de 3G = 1,9 (1,7 – 2,1)

L'augmentation du **risque d'AVC ischémique est significativement plus importante chez les utilisatrices de COP de 1G** comparativement aux utilisatrices de COP de 2 et 3G. Il faudra déterminer si cette différence est due à la dose d'EE et/ou au type de progestatif.

Dans une méta-analyse incluant 9 études, il a été mis en évidence que les femmes utilisant une COP orale, migraineuses avec aura et fumeuses ont un RR d'AVC ischémique égal à 10 (1,4 – 73,7).

En ce qui concerne le risque d'AVC hémorragique, l'analyse de 6 études réalisées de 1996 à 2011 met en évidence un OR combiné de 1,1 (0,7 – 1,0) chez les utilisatrices de COP. Les auteurs concluent que les COP ne semblent pas être associées au risque d'AVC hémorragique.

- Patch et anneau

3 études concernant le risque d'IDM avec les COP non orales ont été analysées. Leurs résultats sont divergents (augmentation du risque ou risque identique aux COP orales de 2 ou 3G). Ces résultats concernent un très faible nombre de cas et il existe des facteurs confondants.

L'étude *Lidegaard et al.* 2012 met en évidence que le risque d'AVC ischémique est de 3,15 (0,79 – 12,6) pour le patch contraceptif et de 2,49 (1,41 – 4,41) pour l'anneau vaginal.

Les auteurs concluent donc que les nouvelles voies d'administration des COP ne sont pas plus sûres que la voie orale concernant le risque artériel.

- Cette synthèse relève les résultats d'un rapport de la FDA de 2012 qui montraient que **le risque d'événement thrombotique artériel augmente pour les femmes de plus de 35 ans utilisatrices de COP contenant de la drospirénone comparées aux utilisatrices de COP de 2G** (RR = 2,60 [1,25 – 5,41]).

- Les auteurs insistent sur le fait que la balance bénéfique/risque de la prescription d'une COP devra être soigneusement évaluée notamment chez les femmes ayant une histoire familiale de pathologies cardio-vasculaires, de l'HTA, une obésité qui sont des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Après avoir pris connaissance de cet article, le SYNGOF a interpellé l'ANSM sur le fait que sa recommandation de prescrire en première intention une COP de 1G n'est pas validée par les méta-analyses qui montrent un risque artériel significativement plus élevé avec les 1G par rapport aux 2G.

➤ D'après la revue *Prescrire* [22], avec le patch contraceptif, le risque de thrombose artérielle n'est pas différent, de façon statistiquement significative, de celui observé en l'absence de contraception hormonale.

Avec l'anneau vaginal, le risque est augmenté de façon statistiquement significative, par rapport à l'absence de COP, pour les AVC (RR = 2,5 [1,4 – 4,4], mais pas pour les IDM.

➤ Une seule étude a analysé le risque d'artériopathie des membres inférieurs [27] : l'augmentation du risque est de l'ordre de 4, quelle que soit la COP. Cette augmentation est plus importante pour les pilules de 1G que pour les pilules les plus récentes. Elle montre par ailleurs une forte interaction avec le tabac (OR = 35,9 [13,5 - 95,9]).

La mortalité cardiovasculaire imputable à la contraception orale a été estimée, aux Etats-Unis à :

- 0,06 / 100 000 chez les non-fumeuses de < 35 ans
- 3,00 / 10 000 chez les non-fumeuses de > 35 ans
- 1,73 / 10 000 chez les fumeuses de < 35 ans
- 19,4 / 10 000 chez les fumeuses de > 35 ans

Il existe une augmentation du risque d'IDM (1,5 à 2 fois plus important) sous COP orale contenant 30 à 40 µg d'EE, notamment chez les femmes ayant des facteurs de risque associés (fumeuse, âgée de plus de 35 ans, HTA) et celles qui n'ont pas été bien sélectionnées (vérification de la TA avant et tout au long de la prescription) par rapport aux femmes non-utilisatrices.

Il y a une augmentation significative du risque d'AVC ischémique (1,4 à 2,2 fois plus important) chez les utilisatrices de COP orales contenant 30 à 40 µg d'EE, par rapport aux non-utilisatrices.

Contrairement aux ATEV, le risque d'accident artériel est commun à toutes les COP de 2, 3 et 4G et est plus important pour les pilules de 1G.

Les nouvelles générations de COP ne sont pas plus sûres que les COP de 2G, ni les nouvelles voies d'administration.

La durée d'utilisation ou le passé d'utilisation des COP orales n'est pas associée à une augmentation du risque d'accident artériel.

L'association COP/risque artériel n'est pas clairement démontrée dans les études menées avec les COP à faible dose d'œstrogènes. Le risque de base étant faible, il est difficile de conclure, du fait du petit nombre de cas et des multiples facteurs confondants. Il y a une tendance non significative à l'augmentation du risque d'AVC ischémique et une tendance significative à l'augmentation du risque d'IDM avec la dose d'EE.

L'ensemble des données épidémiologiques disponibles n'objective pas d'augmentation significative du risque d'accidents artériels ischémiques chez les femmes utilisatrices de COP orale en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés. En revanche, il est constamment noté une majoration significative du risque sous COP orales, chez les femmes présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabac, HTA, migraine).

Le risque de thrombose artérielle impose le dépistage des facteurs de risque spécifiques : âge > 35 ans, tabac, HTA, hyperlipidémie, obésité, migraine avec aura. La HAS contre-indique dans ces situations à haut risque cardiovasculaire toute contraception hormonale.

Une évaluation individuelle de la balance bénéfique/risque de la COP devra donc être attentive.

## 5) Bénéfices des COP

Les études citées proviennent d'analyses de la littérature issues de Commissions de la transparence de la HAS [15,25].

✓ Il n'a **pas été identifié de données permettant de différencier les COP de 3G de celles de 1G et 2G en matière d'efficacité sur la prévention des grossesses** (Indice de Pearl) [25].

✓ Une revue systématique Cochrane (*Arowojolu et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane database of systematic reviews 2009*) avait pour but d'étudier l'efficacité des COP orales dans le traitement de l'acné faciale en comparaison avec un placebo ou d'autres traitements actifs au cours d'études contrôlées randomisées. Deux études ont comparé une association lévonorgestrel 100 µg + EE 30 µg à une association désogestrel 150 µg + EE 30 µg ; l'une a conclu à une amélioration sous COP contenant du lévonorgestrel par rapport à celle contenant du désogestrel, l'autre n'a pas montré de différence entre les groupes [15].

Il n'a pas été effectué d'analyse groupée des études comparant des COP orales de 2G et 3G. Les auteurs ont conclu à une **amélioration de l'acné sous COP orale comparée au placebo, sans différence** nette d'efficacité **entre les différents types de contraceptifs oraux** [25,28].

✓ Une enquête téléphonique (étude COCON, Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Boyer J. Oral contraceptive tolerance – does the type of pill matter?. Obstetrics and gynecology 2007) a comparé la fréquence de symptômes cliniques (prise de poids, nausées, mastodynies, aménorrhée, métrorragies, dysménorrhée, ménorragies, jambes lourdes) en fonction du type de contraception orale (dose d'œstrogène, nature du progestatif, séquence d'administration). Cette enquête n'a **pas montré de différence entre les contraceptifs de 2G et de 3G au plan de la tolérance clinique** [25].

✓ Une revue systématique Cochrane (*Lawrie et al. Types of progestogens in combined oral contraception : effectiveness and side effects. Cochrane database of systematic reviews 2011*) avait pour but de comparer les contraceptifs oraux minidosés en EE (< 50 µg) et contenant différents progestatifs en termes d'efficacité contraceptive, de taux de continuation, de contrôle du cycle et d'effets indésirables au cours d'études contrôlées randomisées [15].

Il n'a **pas été trouvé de différence significative entre les 2G et les 3G** pour le nombre d'interruptions non liées à des troubles du cycle, pour les interruptions liées à des troubles du cycle, **pour les autres effets indésirables** dans leur ensemble et pour les mastodynies, céphalées, et « autres effets indésirables » étudiés séparément.

Les auteurs ont conclu que la différence en faveur des contraceptifs oraux contenant du gestodène par rapport au lévonorgestrel concernant les saignements inter-menstruels (seule étude avec des résultats significatifs) nécessitait confirmation [25].

✓ Une revue systématique Cochrane (*Gallo et al. Combination contraceptives : effects on weight. Cochrane database of systematic reviews 2011*) avait pour but d'étudier une éventuelle association entre l'utilisation de COP orales et des variations de poids au cours d'études contrôlées randomisées [15].

Deux études ont comparé un contraceptif oral de 1G (noréthistérone) à un contraceptif oral de 3G : une étude a montré une différence significative en faveur du contraceptif contenant du désogestrel, l'autre n'a pas montré de différence significative avec le contraceptif contenant du norgestimate.

Six études ont comparé des contraceptifs de 2G (lévonorgestrel) à des contraceptifs de 3G. Cinq de ces études ont utilisé des contraceptifs oraux contenant du désogestrel : une a conclu à une différence significative en faveur du lévonorgestrel, les 4 autres n'ont pas montré de différence significative. Une étude ayant utilisé du gestodène a conclu à une différence significative en faveur de celui-ci.

Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait **pas de preuve d'un effet important des COP orales sur le poids.**

✓ Il y a un bénéfice des COP au long cours concernant les cancers ovariens et de l'endomètre sans différence entre les différents progestatifs [28].

La HAS conclut en 2012 qu'il n'a pas été identifié de données permettant de différencier les contraceptifs de 3G de ceux de 1 et 2G en matière d'efficacité.

L'ANSM conclut en 2013 qu'aucune étude n'a démontré un bénéfice supérieur des COP contenant des nouveaux progestatifs de 3 et 4G.

Bien que développés pour réduire le risque artériel, les progestatifs de 3 et 4G ne l'ont pas statistiquement démontré dans les études cliniques.

Ils ont alourdi le risque thrombo-embolique veineux des COP et n'en ont pas amélioré les effets indésirables. Le progrès attendu n'existe donc pas.

Cependant la médiatisation des controverses sur les COP de 3 et 4G ne doit pas masquer l'extrême rareté des complications.

Le respect strict des contre-indications des COP est un élément essentiel dans la lutte contre leurs complications.

## II. HISTORIQUE DE LA CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE ET DE SES ACTEURS

### 1) Frise chronologique

Après avoir analysé la composition des COP, leurs mécanismes d'action sur la coagulation ainsi que les études sur la balance bénéfique/risque entre les différentes générations de COP, il convient de retracer leur histoire, de leur découverte à la polémique de 2012 et la gestion de la crise par les instances de santé publique.

Cette chronologie a été réalisée en exploitant de nombreuses informations trouvées tout au long de notre bibliographie (essentiellement documents émanant de l'ANSM, la HAS, coupures de journaux, et nombreux articles médicaux).

#### **1927 :**

Haberlandt réalise des expériences de stérilisation temporaire chez des lapines nourries avec des extraits ovariens et placentaires.

#### **1937 :**

*Makepeace et al.* découvrent que la progestérone bloque l'ovulation chez la lapine.

#### **1939 :**

Astwood et Fevaold confirment que la progestérone bloque l'ovulation chez la rate.

#### **1955 - 1959 :**

Les médecins américains G. Pincus et J. Rock réalisent un essai clinique et démontrent l'efficacité contraceptive de l'association mestranol + noréthynodrel. Ils obtiennent la première pilule contraceptive durablement et effectivement active, sans effets dangereux pour la santé. Débutent alors les études pour améliorer tolérance et efficacité.

#### **Mai 1960 :**

La FDA autorise la mise sur le marché de la première pilule contraceptive Enovid®, mise au point grâce au soutien financier du Planning familial américain.

#### **1960 :**

L'association "La maternité heureuse" créée en 1956, devient le "Mouvement Français pour Le Planning Familial" (MFPF) dit "Le Planning Familial" qui a un rôle majeur dans l'accès à la contraception.

#### **1961 :**

Le premier cas de thrombo-embolie veineuse et d'embolie pulmonaire (EP) est rapporté aux USA chez une patiente prenant la pilule Enovid®.

L'étude de *Jordan* est la première publication rapportant l'augmentation du risque de MTEV sous COP.

**1962 :**

Mise sur le marché d'une 2<sup>ème</sup> pilule associant mestranol + noréthindrone, sous le nom d'Ortho-novum®.

**1963 :**

Le premier cas de thrombose artérielle associé à la COP orale est rapporté.

**1966 :**

Mise en évidence de l'efficacité contraceptive prolongée des implants de progestatifs.

**28 décembre 1967 :**

La loi Neuwirth autorise la première pilule contraceptive œstro-progestative orale en France.

**1970 :**

Premiers travaux épidémiologiques rattachant la prise d'une COP orale à une augmentation des risques d'ATEV, d'AVC ou d'IDM (*Inman, Vessay, Westerholm, Englund, BMJ 1970*).

Le risque thrombo-embolique veineux et pulmonaire ne sera reconnu qu'après l'audit du sénateur G. Nelson, qui a abouti pour la première fois dans l'histoire de la médecine à l'obligation d'une notice informant les femmes des risques encourus.

**1973 :**

Commercialisation des COP de 2G.

**1974 :**

Les doses d'œstrogène dans les COP sont abaissées de 100 à 50 µg d'EE sur la base des données épidémiologiques montrant une association entre doses élevées et augmentation du risque vasculaire.

**4 décembre 1974 :**

Modification de la loi Neuwirth en faveur de la libéralisation et du remboursement de la pilule par la Sécurité Sociale et de la prescription gratuite dans les centres de planification familiale d'un moyen contraceptif à une mineure, sans autorisation parentale.

**17 janvier 1975 :**

Promulgation de la loi Veil autorisant l'interruption volontaire de grossesse (IVG).

**1980 :**

Nouvelle diminution des doses d'œstrogène dans les COP de 50 à 30-40 µg d'EE.

**1984 :**

Commercialisation des COP de 3G.

**1988 :**

Apparition de COP contenant 20 - 30 µg d'EE.

**1995 :**

Les études de l'OMS, de *Jick et al.* et de *Bloemenkamp et al.*, parues dans le Lancet, mettent en évidence l'augmentation du risque d'ATEV avec les COP de 3G comparé à celles de 2G.

La première alerte sur les COP de 3G est lancée. En effet, se fondant sur ces trois études épidémiologiques, l'organisme de pharmacovigilance britannique restreint l'utilisation des pilules de 3G du fait d'un risque deux fois plus élevé d'ATEV qu'avec les pilules précédentes. S'ensuit le « pill scare » au Royaume-Uni avec 12% des femmes qui ont rapidement arrêté leur COP, avec comme conséquences une augmentation de 8 % (13 600) des IVG et 12 400 naissances supplémentaires l'année suivante ; en Norvège, 25 000 femmes avaient cessé leur contraception hormonale (36 % d'IVG supplémentaires chez les moins de 25 ans durant le premier trimestre de 1996) ; même constat au Québec.

**1996 :**

L'étude *Spitzer et al.* met aussi en évidence une augmentation du risque d'ATEV plus important avec les 3G, un risque plus élevé la première année de traitement, mais non modifié par la durée de traitement et qui disparaît 3 mois après l'arrêt du traitement par COP.

**1997 :**

Les mentions légales de l'ensemble des COP orales sont modifiées pour informer de la possibilité d'augmentation du risque d'ATEV.

**1999 :**

Mise sur le marché, en France, des pilules de contraception d'urgence ainsi que de la première COP orale contenant 15 µg d'EE.

**2001 :**

Commercialisation des COP de 4G.

**4 juillet 2001 :**

La loi Aubry supprime le délit de propagande et de publicité lié à l'IVG et aux méthodes contraceptives et légalise la stérilisation à but contraceptif.

En ce qui concerne les mineures, la loi ouvre la possibilité d'un accès à la contraception sans contrôle parental et aménage l'obligation d'autorisation parentale pour les demandes d'IVG.

**28 septembre 2001 :**

✓ Le rapport de l'évaluation conduite depuis fin 1995 par le comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMA sur les COP et le risque d'ATEV suite aux résultats des trois études épidémiologiques de 1995 est publié.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- Les ATEV sont des effets indésirables rares associés à la prise de toute COP. Le rapport bénéfice/risque est favorable pour l'ensemble des COP disponibles.
- Le risque d'ATEV est plus élevé durant la première année d'utilisation que par la suite.



- Aucune différence n'a été mise en évidence entre les progestatifs de 2G et de 3G concernant le risque d'AVC.
- Le risque d'IDM est fortement lié à l'âge et aux facteurs de risque cardio-vasculaire. Les résultats des études sont contradictoires et ne permettent pas de se prononcer sur une différence éventuelle entre les COP de 2G et de 3G.
- Aucune étude comparant la tolérance entre les COP de 2G et de 3G n'a été déposée.

⇒ L'Agence européenne a conclu que le rapport bénéfice/risque des COP de 3G restait positif et que le sur-risque de thrombose veineuse devait être mentionné dans leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'indication thérapeutique des COP de 3G n'a pas été modifiée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

✓ La France alerte les professionnels de santé sur le risque d'ATEV des COP de 3G.

Ainsi, l'AFSSAPS recommande :

- aux femmes qui utilisent une COP de ne pas interrompre leur traitement s'il est bien toléré ;
- aux médecins de prendre en compte ces nouvelles données pour la prescription d'une COP, en particulier lorsqu'il s'agit d'une première prescription et chez les femmes qui présentent des facteurs de risque cardio-vasculaire.

#### **2002 :**

✓ Première évaluation des COP de 3G par la Commission de la Transparence de la HAS dans le cadre de leur demande d'inscription.

Les conclusions de la Commission sont les suivantes :

- Il n'y a pas de différence d'efficacité sur la prévention des grossesses entre les COP de 2G et de 3G.
- Le RR d'ATEV entre les COP de 3G et de 2G est compris entre 1,5 et 2.
- Il n'a pas été possible de conclure à une différence entre les COP de 3G et de 2G quant au risque de survenue d'une thrombose artérielle.

Pour les spécialités examinées, la Commission conclut à un service médical rendu (SMR) important et à l'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux contraceptifs de 2G et émet un avis favorable à l'inscription.

#### **Mars 2003 :**

Suite aux résultats de l'étude *COCON*, la Direction Générale de la Santé (DGS) initie de nouveaux projets dans le but d'améliorer la qualité des soins en matière de contraception.

#### **9 août 2004 :**

Promulgation de la loi relative à la politique de santé publique qui autorise les sages-femmes à prescrire une contraception hormonale en post-abortum, suites de couches et lors de l'examen post-natal.

#### **Décembre 2004 :**

✓ Pour essayer d'améliorer l'efficacité en pratique des méthodes contraceptives, des recommandations pour les professionnels intitulées « Stratégies de choix des méthodes

contraceptives chez la femme » sont émises par l'ANAES, l'AFSSAPS et l'Inpes, à la demande de la DGS, plaçant la prescription des COP de 3G en 2<sup>ème</sup> intention.

**2005 :**

Commercialisation de l'acétate de chlormadinone.

**Septembre 2007 :**

La campagne d'information « Choisir sa contraception » est lancée par le ministère de la Santé et l'Inpes.

**27 septembre 2007 :**

Première journée mondiale de la contraception.

**10 octobre 2007 :**

✓ Suite à une saisine du Ministre de la Santé et des Solidarités, la Commission de la Transparence réévalue les COP de 3G en vue d'une éventuelle admission au remboursement.

Les conclusions sont :

- Il n'existe aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant permettant de démontrer pour les COP de 3G un meilleur profil de tolérance en termes de survenue d'AVC ischémiques ou d'IDM par rapport aux COP de 2G.
- Il est confirmé que les COP de 3G, quel que soit le progestatif de 3G, sont associées à une augmentation de survenue d'ATEV par rapport aux COP de 2G.
- Il n'existe pas de données scientifiques qui permettent de juger d'un meilleur profil de tolérance des COP de 3G par rapport aux COP de 2G.

La Commission conclut à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux COP de 2G. Elle les situe en 2<sup>ème</sup> intention après les COP de 2G et recommande la réalisation d'une étude prospective de large échelle permettant une comparaison pertinente entre les COP orales.

**2007 :**

Les COP de 3G représentent 32,3% des prescriptions de COP et les COP de 4G 9,6%.

L'anneau contraceptif Nuvaring® (15 µg d'EE + 120 µg d'étonogestrel) obtient son AMM.

**2008 :**

Commercialisation du diénogest.

**8 septembre 2009 :**

Le remboursement des COP de 3G débute en France.

**2009 :**

La publication d'une étude menée au Danemark (*Lidegaard et al.*), concernant le risque d'ATEV avec les COP contenant de la drospirénone (4G), déclenche une réflexion européenne (EMA) sur ce risque.

Les recommandations pratiques en matière de planification familiale de l'OMS 2005 sont actualisées.

La première COP orale contenant un œstrogène semi-naturel, le valérate d'œstradiol (Qlaira®) est commercialisée.

Début de l'augmentation de l'utilisation des COP de 3 et 4G au détriment des COP de 1 et 2G.

**2010 :**

Au cours de l'année, 28 conditionnements de COP de 3G sont admis au remboursement.

Les COP de 3 et 4G atteignent 50% des ventes de COP. Les COP de 3G représentent 32% des prescriptions et les COP de 4G 16,5%.

**2011 :**

Trois études sur les risques des COP sont publiées : *Lidegaard et al.*, *Parkin et al.*, *Jick et al.*

22 nouveaux conditionnements de COP de 3G sont admis au remboursement.

Aucune COP de 4G n'a été inscrite au remboursement par l'Assurance Maladie en France.

La première COP orale contenant un œstrogène naturel, le 17- $\beta$ -œstradiol, associé à de l'acétate de nomégestrol est commercialisée (Zoely®).

L'affaire du Médiator® éclate en France.

**Mai 2011 :**

✓ L'EMA, à l'occasion d'une réévaluation du risque thrombogène des COP à base de drospirénone par rapport aux autres COP, conclut que le risque d'ATEV avec les COP de 3/4G est deux fois plus élevé que celui observé avec les COP de 2G. Cependant, le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux reste positif, quel que soit le progestatif utilisé.

**14 novembre 2011 :**

✓ L'AFSSAPS prend connaissance de l'article de *Lidegaard et al. (BMJ, 2011)* dont les résultats ont déjà été étudiés et discutés au niveau européen.

Un point d'information est mis en ligne sur son site Internet informant les prescripteurs et les patientes sur le risque d'ATEV deux fois plus important avec les COP contenant de la drospirénone.

**Décembre 2011 :**

✓ D'autres pays (États-Unis, Canada, Danemark), réévaluent le rapport bénéfice/risque des COP de 3/4G au regard du risque d'ATEV. Tous les avis sont concordants, le rapport bénéfice/risque restant positif pour ces COP, et ils aboutissent à des mises à jour de l'information sur ce risque dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) nationaux.

L'agence canadienne rappelle que même s'il existe un sur-risque, le risque absolu d'ATEV reste très faible chez les femmes prenant une COP contenant de la drospirénone et recommande aux professionnels de santé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque individuel avant de prescrire ces COP.

**27 décembre 2011 :**

Suite à ces publications, la DGS a saisi la Commission de la Transparence au sujet de « l'évaluation des contraceptifs oraux de 3G, s'agissant en particulier de l'appréciation du SMR de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge ».

**29 décembre 2011 :**

L'AFSSAPS devient l'ANSM.

**Avril 2012 :**

La FDA annonce un renforcement de l'avertissement sur le risque d'ATEV des COP contenant de la drospirénone.

**16 avril 2012 :**

✓ L'ANSM réunit un groupe de réflexion (Réunion d'experts) avec pour objectif de recueillir le point de vue des prescripteurs sur la place des COP de 3/4G par rapport à celles de 2G et informe la HAS des conclusions :

- Le premier interrogatoire est important pour la prise en compte globale des facteurs de risque.
- Un effort d'information est à faire vis-à-vis des prescripteurs et des patientes sur les risques d'ATEV, tout en rappelant que le risque absolu est très faible, et sur les signes évocateurs de thrombose.
- Il faut diffuser la recommandation de privilégier en première intention des COP de 2G.
- Il convient de lutter contre la sous-notification des effets indésirables.

**19 septembre 2012 :**

✓ Suite à l'avis rendu par la Commission de la Transparence (les COP de 3G sont passées à un SMR insuffisant), la Ministre des Affaires sociales et de la Santé prend la décision de mettre fin au remboursement des COP de 3G (désogestrel, gestodène, norgestimate), à compter du 30 septembre 2013.

**1<sup>er</sup> octobre 2012 :**

✓ L'EMA effectue une nouvelle revue de la littérature sur le risque de thrombose veineuse chez les femmes qui utilisent une COP orale. Cette analyse confirme un risque d'ATEV deux fois plus élevé chez les femmes utilisant une COP de 3/4G que chez les utilisatrices de 2G. Ce risque reste rare mais en l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les COP de 3/4G, la prescription de COP de 2G est recommandée en première intention.

Le rapport bénéfice/risque des COP orales reste positif quelle que soit leur composition, à condition de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi. Il doit donc être évalué pour chaque patiente.

✓ Les conclusions de cette réévaluation donnent lieu à un point d'information de l'ANSM mis en ligne sur son site Internet :

- Il convient de privilégier la prescription des COP de 1/2G.

- Le sur-risque d'ATEV ne justifie pas un arrêt brutal d'une COP de 3/4G jusque-là bien supportée chez une femme utilisatrice depuis une longue période. A l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera, avec la femme sous 3/4G, la méthode la plus appropriée pour elle.

- Il faut rechercher les facteurs de risque lors de toute prescription d'une COP.

- Il convient d'informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs qui doivent les amener à consulter rapidement un médecin.

- Il faut effectuer un suivi clinique (en particulier au cours des périodes où le risque de thrombose est le plus élevé : première année de traitement et en cas de changement par une autre génération de contraceptif).

Par ailleurs, l'ANSM rappelle qu'il existe également un risque de thrombose artérielle.

Cependant, en France, les prescriptions de COP de 3/4G sont en augmentation régulière.

#### **15 octobre 2012 :**

Compte-tenu de données d'efficacité inchangées mais de données de tolérance ayant confirmé et quantifié un sur-risque d'ATEV des COP de 3/4G par rapport aux 1/2G, la Commission de la Transparence de la HAS indique que l'impact que représenterait l'augmentation éventuelle de la couverture contraceptive induite par la prise en charge des COP de 3G pourrait être contrebalancé par le surcroît d'ATEV, chez des femmes en bonne santé. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les COP de 3G.

#### **Novembre 2012 :**

✓ L'EMA a effectué une revue de la littérature sur le risque d'ATEV des COP non orales qui aboutit à une modification du RCP du patch contraceptif : « Des données issues d'études épidémiologiques ont suggéré que l'incidence des ATEV chez les femmes utilisant Evra® est jusqu'à deux fois plus élevée par rapport aux femmes utilisant un contraceptif oral à base de lévonorgestrel ».

#### **4 décembre 2012 :**

✓ Diffusion de la fiche de bon usage destinée aux professionnels de santé par la HAS réalisée en collaboration avec l'ANSM : « Contraceptifs oraux œstro-progestatifs : préférez les « pilules » de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération – Fiche BUM – novembre 2012 ».

#### **14 décembre 2012 :**

« Alerte sur la pilule ». Le journal Le Monde rend publique la plainte au pénal, déposée par une femme de 25 ans, contre le laboratoire Bayer pour « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine » et contre le directeur général de l'ANSM pour ne pas avoir « en dépit du

principe de précaution, demandé le retrait d'une pilule contraceptive du marché français » ; elle avait été victime d'un AVC en 2006 suite à la prise de la pilule Méliane® pendant 4 mois. Saisie par la jeune femme, la Commission Régionale de Conciliation et d'Indemnisation d'Aquitaine a reconnu en mai 2012 qu'il existait des « présomptions graves, précises et concordantes permettant d'imputer la survenue de l'AVC à l'administration de la Méliane® ».

C'est une première en France, même si le laboratoire fait l'objet de plusieurs actions en justice aux Etats-Unis. Depuis cette plainte, une trentaine de femmes ont entrepris des démarches judiciaires (avec les mêmes avocats que pour l'affaire du Médiateur®) contre plusieurs laboratoires délivrant des pilules de 3G (Bayer, Schering, Merck et Pfizer).

#### **19 décembre 2012 :**

La Ministre des Affaires sociales et de la Santé demande à la HAS « l'élaboration d'un référentiel de bonnes pratiques à l'intention des professionnels de santé afin que la contraception proposée, avec un volet spécifique pour les mineures, soit la plus adaptée possible à la situation de chacun ».

#### **21 décembre 2012 :**

✓ Une reprise du point d'information de l'ANSM d'octobre 2012 est mise en ligne sur son site Internet avec rappel des recommandations et envoi d'un courrier aux prescripteurs (gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes).

#### **2 janvier 2013 :**

✓ Un communiqué est diffusé : « Marisol Touraine annonce le déremboursement des COP de 3G à compter du 31 mars 2013 et demande que celles-ci ne soient plus prescrites en premier choix ». De plus, la Ministre demande aux femmes de ne pas interrompre leur contraception brutalement.

Le Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) rappelle, par voie de presse, aux médecins prescripteurs de contraception quels sont les principes à respecter en la matière.

✓ Le Pr D. Maraninchi, directeur général de l'ANSM, menace de retirer les COP de 3/4G du marché si les prescriptions ne baissent pas suffisamment vite. De plus, il annonce à l'Agence France-Presse qu'il envisage de limiter la prescription des COP de 3G à certains spécialistes. Les syndicats de médecins généralistes (MG-France et l'UNOF-CSMF) critiquent cette prise de position.

Dans un communiqué, la Fédération des Médecins de France estime que les pouvoirs publics « proposent dans la panique de fausses solutions en désignant à l'opprobre les généralistes alors que ceux-ci sont les moindres prescripteurs des COP de 3/4G ». De plus, ils se « demandent comment des mesures de remboursement ou de déremboursement avancées de trois mois représentent une réponse adaptée à une médication présentée comme potentiellement dangereuse ».

### **3 janvier 2013 :**

Certains professionnels du secteur (A. Spira épidémiologiste, N. Bajos sociologue, C. Moreau épidémiologiste et D. Hassoun gynécologue), craignant des abandons massifs de pilule, prennent la parole pour dénoncer la couverture médiatique de cette affaire qu'ils jugent trop "alarmiste", dans une tribune publiée dans Libération « Du bon usage de la pilule ».

### **4 janvier 2013 :**

Réunion ANSM de concertation avec les professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge des femmes en âge de procréer (gynécologues obstétriciens, sages-femmes, infirmiers, plannings familiaux).

### **8 janvier 2013 :**

Réunion ANSM de concertation avec les représentants des professionnels de santé prescripteurs et dispensateurs de COP (Conseil national de l'Ordre des Médecins, syndicats de médecins, Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens, syndicats de pharmaciens d'officine).

### **11 janvier 2013 :**

La Ministre des Affaires Sociales et de la Santé rappelle l'importance de la contraception et le rôle des pouvoirs publics auprès des femmes pour qu'elles gardent confiance dans le moyen contraceptif qu'elles utilisent.

✓ La Ministre a demandé à l'ANSM :

- de mobiliser les professionnels autour de la juste prescription des contraceptifs,
- d'infléchir les prescriptions afin que les COP de 1/2G soient privilégiées en 1<sup>ère</sup> intention,
- d'impliquer les femmes utilisatrices par une information appropriée,
- d'encadrer la publicité,
- de lancer un arbitrage européen sur les AMM,
- de publier les données françaises de pharmacovigilance,
- de réaliser une étude pharmaco-épidémiologique permettant d'évaluer le nombre de complications vasculaires chez les femmes sous contraceptif oral,
- d'évaluer régulièrement l'impact des mesures décidées.

✓ En réponse, l'ANSM :

- va intensifier l'information des professionnels de santé, à travers ses divers canaux d'information, pour rappeler que l'usage des COP de 3/4G doit être l'exception ainsi que pour les informer des actions en cours et des données nouvelles.
- va réaliser des actions d'information destinées au grand public, en lien avec l'Inpes.
- a mis en ligne sur son site Internet un dossier d'information « Pilules œstro-progestatives et risque thrombo-embolique veineux », qui sera actualisé régulièrement.
- a mis en ligne sur son site Internet des recommandations à l'attention des firmes concernant la publicité pour les COP.

**21 janvier 2013 :**

✓ L'ANSM confie à l'Assurance Maladie la réalisation d'une étude visant à préciser, pour les COP orales de 1, 2 et 3G, les risques absolus et relatifs des événements graves (EP, AVC ischémique et IDM) dans la population française.

L'analyse ainsi réalisée porte sur le type de progestatif et également le dosage d'EE, afin de comparer le niveau de risque respectif des différents produits.

**22 janvier 2013 :**

✓ L'ANSM déclenche une procédure d'arbitrage auprès des institutions communautaires (EMA) afin d'initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des COP les plus récentes. La saisine indique notamment que la France considère que le rapport bénéfice/risque des COP de 3/4G est clairement négatif en 1<sup>ère</sup> intention et que leur indication devrait être en conséquence restreinte à une utilisation en 2<sup>ème</sup> intention.

**23 janvier 2013 :**

✓ L'ANSM publie sur son site Internet une information pour les utilisatrices de COP sous forme de questions/réponses.

Un numéro vert est ouvert pour répondre aux questions des femmes (16 117 appels ont été traités jusqu'à la fermeture de la ligne le 11 mars 2013).

**25 janvier 2013 :**

✓ L'ANSM organise une réunion avec les professionnels de santé concernés (gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes et infirmiers) afin d'identifier précisément les mesures et les outils pratiques permettant de limiter la prescription et la délivrance des COP de 3/4G aux seules femmes pour lesquelles une COP de 2G n'est pas adaptée, ni un autre type de contraception.

**Janvier 2013 :**

On observe en France :

- une chute de 23 % des ventes de COP de 3G,
- une hausse de 16 % des ventes de COP de 1/2G,
- une baisse générale de 3,5 % des ventes de pilules qu'environ 150 000 femmes ont cessé d'acheter.

**Février 2013 :**

Les ventes de COP sont à 68% des 1/2G et à 32% des 3/4G (alors qu'elles étaient à 53% et 47% respectivement en février 2012).

Le suivi des IVG réalisé par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) jusqu'à février 2013 ne montre pas d'évolution particulière.

Un point d'information de l'ANSM concernant le risque de thrombose veineuse lié au patch Evra® est publié.



**26 février 2013 :**

L'Académie Nationale de Médecine publie un rapport sur la contraception orale et le risque vasculaire.

**Mars 2013 :**

✓ L'ANSM annonce un nouveau mode de prescription des COP de 3/4G, destiné à entrer en vigueur le 1<sup>er</sup> avril. Le médecin devra mentionner sur l'ordonnance, de façon manuscrite, que la patiente a été informée d'un risque de thrombose plus important lié à l'usage de ces contraceptifs oraux.

✓ Afin de répondre au besoin d'information sur les méthodes de contraception disponibles, la HAS diffuse un document de synthèse accompagné d'une fiche mémo « Contraception : prescriptions et conseils aux femmes ».

**26 mars 2013 :**

✓ L'ANSM publie un rapport sur l'estimation du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COP orales en France entre 2000 et 2011.

L'ANSM suit, auprès des industriels concernés, les capacités d'approvisionnement du marché en pilules de 2G, du fait du transfert de prescription vers ces pilules.

**Avril 2013 :**

A l'issue d'une revue de la littérature, les autorités de santé européennes souhaitent apporter des modifications au RCP de Nuvaring® : « Les études épidémiologiques ont montré des résultats contradictoires concernant le risque d'ATEV avec l'utilisation de Nuvaring®. Sur la base de cohortes prospectives et rétrospectives, le RR d'ATEV associé à l'utilisation de Nuvaring®, comparé à l'utilisation de COP orales contenant du lévonorgestrel, varie de 0,96 (non augmenté) à 1,90 (augmenté) ».

**Mai 2013 :**

L'évolution des ventes par rapport à mai 2012 est (rapport ANSM) :

- COP de 3/4G : - 43 %
- COP de 1/2G : + 34 %
- Anneaux vaginaux : - 11 %
- Implants, DIU hormonal : + 25 %
- DIU au cuivre : + 43 %

La diminution des ventes globales de contraceptifs (hors préservatifs) sur la période est de 3,7 %.

**15 mai 2013 :**

✓ La Ministre des Affaires sociales et de la Santé présente la nouvelle campagne de communication à destination du grand public : « La contraception qui vous convient existe », conçue par l'Inpes, fondée sur les travaux de la HAS.

✓ La HAS publie 8 fiches mémo sur la contraception, par situation clinique, et un rapport sur les freins et les leviers pour le choix d'une contraception adaptée.

**30 Mai 2013 :**

L'ANSM publie un point d'information sur : « Anneau vaginal : Risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception œstro-progestative ». Le RCP est modifiée.

**26 juin 2013 :**

✓ L'ANSM publie sur son site internet un document d'informations aux patientes « Questions – Réponses sur les pilules contraceptives ».

✓ Les résultats de l'étude menée par l'Assurance Maladie sont publiés :

- L'observation de cette cohorte confirme l'existence d'un doublement du risque d'EP des COP de 3G par rapport aux COP de 2G.
- Il n'existe pas de différence de risque pour l'AVC ischémique et l'IDM entre les COP de 2G et les COP de 3G.
- Il existe un risque d'EP et d'IDM inférieur pour les dosages à 20 µg d'EE par rapport au dosage référence de 30-40 µg (pas de diminution significative pour les AVC), quelles que soient les générations de COP orales.
- Il existe un sur-risque global, quel que soit le progestatif, dans le groupe le plus âgé.
- Le risque global absolu est de 58 / 100 000 femmes / an.
- Au total, les progestatifs d'anciennes générations combinés à un faible dosage d'EE sont associés à un moindre risque thrombo-embolique veineux et artériel.

**12 juillet 2013 :**

✓ L'ensemble des données disponibles a fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume-Uni. Les résultats de celle-ci ont été présentés durant le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC). Les membres du comité partagent les conclusions suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque de chaque COP est favorable.
- L'efficacité de toutes les COP est identique du point de vue de la contraception.
- Les données scientifiques disponibles n'apportent pas la preuve d'une différence en termes de tolérance entre les différentes COP.
- Le risque thrombo-embolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de COP par rapport à celles qui n'en prennent pas. Il est maximum lors de la première année d'utilisation et augmenté lors de la reprise de la contraception après une interruption de plus de 4 semaines.
- Les COP contenant du norgestimate ont un risque équivalent à celles contenant du lévonorgestrel.
- Les COP contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone présentent un sur-risque de thrombose veineuse par rapport à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel.
- Il n'existe pas suffisamment d'études pour documenter le risque des COP contenant du diénogest, de la chlormadinone ou du nomégestrol.
- Les différences de risque thrombo-emboliques veineux lié au progestatif sont insuffisamment connues des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte.

Le PRAC propose des modifications d'AMM afin de modifier l'indication, les contre-indications et les précautions d'emploi des COP concernées par la réévaluation.

La position française au PRAC de réserver leur prescription en seconde intention n'a pas été suivie par une majorité des pays européens.

#### **Août 2013 :**

L'évolution des ventes par rapport à août 2012 est :

- COP de 3/4G : - 52,4 %
- COP de 1/2G : + 32,2 %
- La part des prescriptions de 1/2G par rapport à celles de 3/4G est de 74% versus 26%.
- Patch transdermique et anneau vaginal : - 12,7 %
- DIU au cuivre : + 45,1 % (augmentation > 50 % chez les femmes de moins de 40 ans).
- La vente des COP de 2G les plus faiblement dosées en œstrogène (20 µg d'EE) a augmenté de 100 % sur la période de décembre 2012 à août 2013.

#### **25 novembre 2013 :**

✓ Le CHMP, suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des COP (pilules, anneau vaginal et patch) contenant des progestatifs de 3/4G à la demande de l'ANSM, entérine les conclusions scientifiques rendues par le PRAC.

Les recommandations du CHMP sont :

- modification des AMM ;
- adaptation au niveau national des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des professionnels de santé, établis au niveau européen ;
- réalisation d'études épidémiologiques complémentaires pour les COP pour lesquelles il n'existe pas de données suffisantes concernant leur risque ;
- le rapport bénéfice/risque des COP reste favorable, le risque bien connu d'ATEV est maintenant mieux pris en considération.

La position du CHMP doit maintenant être examinée par la Commission européenne.

L'ANSM travaille sur la mise en œuvre en France de ces mesures en lien avec les professionnels, les associations de patientes et les industriels.

#### **1<sup>er</sup> janvier 2014 :**

La TVA sur les préservatifs baisse à 5% (au lieu de 10%).

Pour les mineures, il n'y a plus d'avances de frais pour les consultations ou les examens de biologie liés à la contraception.

#### **9 janvier 2014 :**

L'ANSM publie un document destiné aux femmes : « Vous et... vos contraceptifs œstro-progestatifs ».

#### **16 janvier 2014 :**

✓ Le rapport de l'EMA confirme que les bénéfices sont supérieurs aux risques concernant les ATEV sous COP, car le risque est très faible.

### **12 février 2014 :**

✓ L'ANSM informe, par courrier, les professionnels de santé des résultats de l'évaluation menée par l'EMA : « Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thrombo-embolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques ».

Cette lettre est accompagnée d'un questionnaire d'aide à la prescription ainsi que d'une brochure d'information des patientes.

Evolution de la consommation des COP entre l'année 2012 et l'année 2013 (données issues de l'ANSM) :

- COP de 3/4G : - 45% (dont celles avec 30-40 µg d'EE : - 49%)
- COP de 1/2G : + 30% (dont celles avec 20 µg d'EE : + 107%)
- Implants et DIU hormonal : + 18%
- Contraceptifs d'urgence : + 4,4%
- Répartition COP 1/2G versus 3/4G : 78% versus 22%

### **Mai 2014 :**

✓ Les résultats de l'étude FECOND 2013 sont publiés :

- 3% des femmes sont sans contraception, soit la même proportion qu'en 2010.
- Le recours à la pilule comme moyen de contraception est passé de 50% en 2010 à 41% en 2013. Cette diminution est plus marquée chez les moins de 30 ans.
- en 2010 : 40% des pilules étaient de 3/4G, 45% de 2G et 15% des progestatives.  
en 2013 : 25% des pilules sont des 3/4G, 59% des 2G et 16% des progestatives.
- Les transferts vers des pilules de 2G a été de très faible ampleur : 22 % d'utilisatrices de 2G en 2010 et 23 % en 2013.
- Les femmes ont adopté d'autres méthodes de contraception :
  - . DIU : + 1,9% (20-24 ans : + 2 à 5% et 25-29 ans : + 8 à 16%)
  - . Préservatifs : + 3,2%
  - . Retrait et méthode Ogino : + 3,4%
- Une femme sur cinq a changé de contraception depuis janvier 2013.

✓ Selon l'ANSM :

- La baisse de consommation des pilules de 3 et 4G s'est faite au profit d'autres méthodes (pilules de 2G, DIU, préservatifs, méthodes naturelles).
- Le taux d'IVG semblait stable en juin 2013.

Le suivi des ventes de contraceptifs (préservatifs exclus), incluant les données jusqu'à avril 2014 en comparaison avec les mêmes périodes de 2012 met en évidence la stabilité du changement des habitudes des femmes vis-à-vis de la contraception :

- Ventes globales de contraceptifs : - 0,5%
- COP toutes générations confondues : - 5,6%
- COP de 1 et 2G : + 32%
- COP de 3 et 4G : - 48%
- COP non orales : - 15%
- Implants et DIU (avec et sans progestatif) : + 26%

- DIU au cuivre : + 45%
- En avril 2014, 30% des ventes de COP concernaient les 1/2G ayant une teneur en EE de 20µg (contre 11% en avril 2012).

### **7 juillet 2014 :**

Lancement, par l'Inpes et le ministère des Affaires sociales et de la Santé, d'une nouvelle campagne de sensibilisation afin d'inciter les femmes qui souhaitent changer de contraception à en parler avec un professionnel de santé.

## **2) Les instances de santé**

Il nous paraît important d'exposer maintenant les bases de fonctionnement ainsi que les missions des différentes instances sanitaires afin de comprendre quel pouvait être leur rôle dans la polémique sur les COP de 3/4G.

### **a. La Haute Autorité de Santé (HAS)**

L'HAS existe depuis 2005 en remplacement de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

Elle est composée de :

- 7 commissions spécialisées ;
- 3 directions opérationnelles, 1 secrétariat général et des services ;
- 410 collaborateurs à temps plein ;
- 3 000 experts et professionnels de santé externes.

- La **Commission de la Transparence** est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens et spécialistes en méthodologie et épidémiologie.

Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Elle donne un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments par l'Assurance Maladie.

Elle contribue au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

### **b. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devient l'ANSM le 29 décembre 2011.

L'ANSM réalise une évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques.

Elle travaille en étroite collaboration avec de nombreux partenaires institutionnels : les agences régionales de santé (ARS), la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la HAS...

Elle participe également de façon active aux travaux d'harmonisation européens et conduit des actions en matière de coopération et de développement international.

Ses actions sont de :

- mesurer régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés par la surveillance des effets indésirables ;
- favoriser un accès rapide à l'innovation thérapeutique avant l'obtention des AMM ;
- réaliser l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- assurer la transparence des travaux des commissions et des groupes de travail ;
- promouvoir la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments ;
- renforcer la gestion des conflits d'intérêt ;
- développer l'information et sa diffusion auprès des patients, des professionnels de santé, de la presse... ;
- faire évoluer les relations avec les professionnels de santé et les patients ;
- mieux encadrer la publicité.

Ses actions débouchent sur la prise de décisions de « police sanitaire » pour le compte de l'État français :

- autorisation, retrait ou suspension d'AMM ;
- autorisation d'essais cliniques ;
- autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament ;
- recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques ;
- libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang ;
- retrait de produits ou de lots ;
- interdiction de dispositifs médicaux ;
- autorisation d'importation.

### **c. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)**

Elle a été créée en 1995.

Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments.

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM européennes des médicaments.

Elle prend des mesures appropriées lorsque des rapports d'effets indésirables suggèrent des changements au niveau de l'équilibre bénéfice/risque d'un médicament. La sécurité des médicaments est suivie grâce à un réseau de pharmacovigilance.

L'Agence joue également un rôle dans la promotion de l'innovation et de la recherche dans l'industrie pharmaceutique.

Elle participe aussi aux procédures de saisine se rapportant aux médicaments approuvés ou examinés par les États membres.

L'EMA polarise les ressources scientifiques dans 30 pays européens au sein d'un réseau comptant plus de 4000 experts. Elle contribue aux activités internationales de l'Union européenne.

En juillet 2012, le PRAC a été mis en place. Il a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union européenne. Son travail participe au renforcement du dispositif de pharmacovigilance. Il réévalue le rapport bénéfice/risque des médicaments, examine les études de sécurité après AMM, les plans de gestion de risque et les résultats des inspections de pharmacovigilance.

Les patients et les professionnels de santé de chaque État-membre y sont représentés.

Les recommandations du PRAC sont ensuite discutées par le CHMP qui adopte une position. Puis cette position est examinée par la Commission européenne qui prend une décision.

#### **d. Les Agences Régionales de Santé (ARS)**

La loi « Hôpital, patient, santé et territoires » (HPST) du 21 juillet 2009 crée les ARS. Elles sont le pilier de la réforme du système de santé.

Au titre de leur mission générale de régulation, d'orientation, d'organisation de l'offre de services de santé, les ARS ont pour objectif général de répondre aux besoins en matière de soins, et de garantir l'efficacité du système de santé. Dans ce cadre, elles exercent un pouvoir de contrôle sur les établissements publics de santé, leur fonctionnement, leur financement.

Les autres principales missions des ARS sont de :

- promouvoir la qualité et la sécurité des soins ;
- garantir l'adaptation territoriale de la réponse aux besoins de la population ;
- assurer les moyens financiers permettant la mise en œuvre des activités de santé dans le respect de l'objectif national des dépenses de l'Assurance Maladie.

#### **e. L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS)**

L'IGAS est un service administratif sous autorité interministérielle qui a toutefois une indépendance de jugement.

Elle a un rôle de contrôle, d'audit et d'évaluation des politiques sociales. Elle conseille les pouvoirs publics et apporte son concours à des projets.

Elle traite de l'emploi, du travail et de la formation, de la santé, de l'action sociale et politique familiale et des systèmes de couverture sociale publics ou privés.

Elle assure des actions :

- d'inspection et de contrôle des organismes publics ou privés bénéficiant de concours publics ;
- d'enquête et d'évaluation des politiques publiques permettant d'éclairer sur l'existant et de suggérer des évolutions ;
- de conseil ;
- d'administration provisoire.

Elle a 6 missions permanentes :

- l'inspection et le contrôle des ARS et des Directions régionales de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale ;
- l'audit interne des ministères sociaux ;
- la mission internationale ;
- la mission santé pénitentiaire ;
- la mission permanente d'audit des fonds européens ;
- la mission inspection-santé-sécurité au travail.

## **f. La Direction Générale de la Santé (DGS)**

La DGS comprend deux services :

- le premier comprend 4 sous-directions chargées des politiques de santé :
  - . produits de santé et qualité des pratiques et des soins,
  - . santé des populations et prévention des maladies chroniques,
  - . prévention des risques infectieux,
  - . prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation ;
- le deuxième est le service des politiques d'appui au pilotage et de soutien.

Il y a de plus :

- un département des urgences sanitaires,
- une mission prospective et recherche,
- une mission des affaires européennes et internationales,
- une mission de l'information et de la communication.

Ses actions sont :

1. Elle propose les objectifs et les priorités de la politique de santé publique (prévention des risques, amélioration de l'état de santé de la population, égal accès au système de santé, qualité et sécurité du système de santé, qualité de vie des personnes malades). Elle élabore les textes législatifs et réglementaires.

2. Elle élabore des plans de santé publique et des programmes nationaux de santé et veille à leur mise en œuvre.



3. Elle agit pour réduire les inégalités sociales et territoriales en matière de santé. Elle défend les droits des personnes malades, assure le respect des règles de déontologie et la prévention des conflits d'intérêts.
4. Elle veille à la qualité et à la sécurité des soins, des pratiques professionnelles, des recherches biomédicales et des produits de santé, et contribue à garantir l'accès des patients aux innovations. Elle assure leur prise en charge par l'Assurance Maladie.
5. Elle élabore la politique de prévention et de gestion du risque infectieux, en particulier la politique vaccinale, ainsi que la politique de prévention des risques iatrogènes non infectieux.
6. Elle participe à la définition et à la mise en œuvre des actions de prévention, de surveillance et de gestion des risques sanitaires. Elle contribue également à la définition de la politique nutritionnelle.
7. Elle assume la responsabilité de la veille et de la sécurité sanitaires, en garantissant la capacité du système de santé à détecter, analyser et gérer les alertes et les situations sanitaires exceptionnelles.
8. Elle apporte son concours à la direction générale de l'organisation des soins pour la détermination des besoins des professionnels de santé (compétences, règles déontologiques, besoins de formation).
9. Afin de mener à bien ses missions et de coordonner leur mise en œuvre, la DGS assure la tutelle des agences sanitaires et participe au pilotage des ARS.
10. Elle définit, impulse et soutient la position française lors de l'élaboration des textes ou l'examen des questions de santé ou de sécurité sanitaire au sein des instances européennes et internationales.

#### **g. L'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (Inpes)**

L'Inpes est un établissement public administratif créé par la loi du 4 mars 2002 complétée par la loi du 9 août 2004. Il est placé sous la tutelle du ministère de la Santé et concourt à la politique de santé publique.

Ses missions sont :

1. Mettre en œuvre les programmes de santé publique.
2. Exercer une fonction d'expertise et de conseil en matière de prévention et de promotion de la santé.
3. Assurer le développement de l'éducation pour la santé.
4. Participer à la gestion des situations urgentes ou exceptionnelles ayant des conséquences sanitaires collectives, notamment en participant à la diffusion de messages sanitaires.
5. Etablir les programmes de formation à l'éducation à la santé.

L'Inpes réalise des enquêtes et des études sur la santé des Français qui permettent de disposer d'indicateurs sur les attitudes, connaissances, opinions et comportements de la population et leur modification, de mieux comprendre les attentes de la population et des professionnels de santé ainsi que les freins à certaines pratiques.

Afin d'aider la population à adopter des comportements qui préservent et améliorent la santé, l'Institut conçoit et met en œuvre des dispositifs d'information et de communication de prévention, gratuits, sur les grandes priorités de santé publique :

- campagnes de communication ;
- publications (dépliants, autocollants et autres brochures adaptés aux différents publics) ;
- revue trimestrielle de référence dans le domaine de l'éducation pour la santé ;
- newsletter mensuelle ;
- outils d'aide à l'action pour les professionnels.

L'Inpes soutient des dispositifs d'aide à distance (Sida info service, Tabac info Service, Fil santé jeunes, ...) ainsi que des associations et collectivités locales.

#### **h. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)**

Créé par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998, l'InVS est un établissement public, placé sous la tutelle du ministère de la Santé. Il a vu ses missions complétées par la loi du 9 août 2004.

L'InVS réunit les missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique et contribue à la gestion des situations de crise sanitaire.

Il participe au recueil et au traitement des données sur l'état de santé de la population à des fins épidémiologiques, en s'appuyant sur des correspondants nationaux publics et privés.

Il est chargé de :

- rassembler, analyser et actualiser les connaissances sur les risques sanitaires, leurs causes et leur évolution ;
- détecter de manière prospective les facteurs de risque susceptibles de modifier ou d'altérer la santé de la population ;
- étudier et répertorier, pour chaque type de risque, les populations les plus fragiles.

L'InVS participe à l'action européenne et internationale de la France, notamment à travers des réseaux internationaux de santé publique dédiés à la surveillance et à l'alerte sanitaires.

#### **i. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)**

Créé en 1964, l'Inserm est le seul organisme public à caractère scientifique et technologique entièrement dédié à la santé humaine. Il est placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche.

Il s'est vu confier, en 2008, la responsabilité d'assurer la coordination stratégique, scientifique et opérationnelle de la recherche biomédicale.

En 2009, l'expertise et la veille scientifiques deviennent des missions officielles de l'Inserm et l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé est créée.

Les centres hospitalo-universitaires, centres de lutte contre le cancer, les Instituts Pasteur et Curie accueillent des structures de recherche Inserm.

L'Inserm joue un rôle de première importance dans la construction de l'espace européen de la recherche et a une position à l'international.

### **3) Les acteurs de la prescription de contraception**

La polémique a eu des répercussions sur tous les acteurs de la prescription des contraceptions. Qui sont-ils ?

Ce paragraphe est fondé sur les références bibliographiques suivantes : documentation de la HAS, site Internet de l'Assurance Maladie ([www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)), rapport de la DGS générale de la santé [29], article de la revue Prescrire [30] ainsi qu'une communication de syndicats [31].

La répartition des médecins généralistes sur le territoire ainsi que leurs missions de continuité et de permanence des soins en font les acteurs de soins essentiels de premier recours. La seconde ligne est constituée par les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens.

Ouvrir le renouvellement et la primo-prescription de la contraception aux sages-femmes permet une couverture contraceptive plus importante.

De plus, autoriser les infirmiers et les pharmaciens à prolonger la prescription ou la dispensation des COP orales améliore l'accès à la contraception par leur contact aisé et par la diversification des intervenants ainsi permise.

#### **a. Les médecins généralistes**

La contraception fait partie des compétences du médecin généraliste. Ainsi, il est souvent le premier interlocuteur des femmes en demande de contraception, ou à défaut un intervenant dans le suivi du bon déroulement de celle-ci, qu'il soit ou non le prescripteur initial de la contraception.

Ce sont 45 % des initialisations de contraception orale et 58 % des renouvellements qui sont réalisés par les médecins généralistes (enquête Epilule [29]).

La place des médecins généralistes dans la prescription et le suivi de la contraception est donc aussi importante que celle des gynécologues.

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs de pilules œstro-progestatives et de contraception d'urgence hormonale. Les gynécologues sont les principaux prescripteurs de pilules micro-progestatives, d'implants contraceptifs et de DIU.

## **b. Les gynécologues médicaux et les gynécologues-obstétriciens**

La démographie des gynécologues est la conséquence des réformes de la formation de cette spécialité. A partir de 1984, la spécialité de « gynécologie médicale » disparaît en tant que telle lorsqu'est mis en place l'internat qualifiant. En 2000, une réforme institue un tronc commun obligatoire après l'internat au terme duquel l'étudiant peut s'orienter vers la gynécologie médicale ou la gynécologie obstétrique. Une réforme de 2003 a restitué un Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de gynécologie médicale, dont le cursus peut être intégré directement après le passage de l'Examen National Classant (ENC).

Le nombre de gynécologues médicaux a donc diminué. Les gynécologues-obstétriciens ont pour leur part une activité surtout hospitalière. Ainsi, les uns et les autres sont en suractivité et sont difficilement accessibles pour le suivi non-pathologique des femmes.

Ils ont un rôle majeur pour les prescriptions de contraception dans les centres de planification familiale, dans lesquels peu de médecins généralistes travaillent, et où la prescription de contraception par les sages-femmes s'établit progressivement.

## **c. Les sages-femmes**

Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, les sages-femmes peuvent pratiquer des consultations de suivi gynécologique et de contraception auprès des femmes en bonne santé.

Le code de santé publique dit :

Art. L.4151-1 : « L'exercice de la profession de sage-femme peut comporter la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention, sous réserve que la sage-femme adresse la femme à un médecin en cas de situation pathologique. »

Art. L.4151-4 : « Les sages-femmes peuvent prescrire les dispositifs médicaux et médicaments, dont la liste est fixée par l'autorité administrative, et les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession. »

Art. L.5134-1 : « Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les contraceptifs locaux et les contraceptifs hormonaux ».

Ce n'est que depuis la loi du 29 décembre 2011, que « les sages-femmes peuvent prescrire tous les contraceptifs, sous toutes leurs formes et voies d'administration, effectuer la pose de dispositifs intra-utérins, et la surveillance et le suivi biologique. ».

Auparavant la surveillance et le suivi biologique devaient être assurés par le médecin traitant.

#### **d. Les Centres de Planification et d'Éducation Familiale (CPEF)**

Les CPEF ont été créés par la loi Neuwirth de 1967 pour accompagner la diffusion des méthodes contraceptives. Ce sont des centres d'information, de consultation, de conseil familial et de planification familiale.

La prescription d'une contraception y est possible grâce à la présence d'un médecin ou d'une sage-femme. De plus, les CPEF sont des structures à même de proposer des modalités de prescription et de délivrance de la contraception assurant une totale confidentialité et gratuité, à travers une dispense d'avance de frais et de ticket modérateur [32].

Les CPEF remplissent obligatoirement cinq missions :

- l'organisation de consultations médicales relatives à la maîtrise de la fécondité ;
- la diffusion d'informations ;
- l'organisation d'actions individuelles et collectives de prévention portant sur la sexualité et l'éducation familiale, réalisées dans les centres et à l'extérieur de ceux-ci ;
- des entretiens de conseil conjugal et familial ;
- les entretiens préalables ou suivant une IVG.

L'utilité des conseillères conjugales et familiales a évolué depuis l'émergence de cette fonction dans les années 1930. Leur action a bénéficié d'une réelle impulsion à l'occasion de la loi Veil du 17 janvier 1975 qui a autorisé l'IVG et donné un rôle essentiel aux personnes formées au conseil conjugal et familial dans l'exercice du nouveau droit offert aux femmes.

Dans un rapport de l'IGAS [33], des propositions sont faites sur la valorisation du métier de conseillère conjugale et familiale à mettre en œuvre afin de poursuivre et d'intensifier les efforts de prévention dans le domaine de la santé reproductive.

Une de celles-ci est de modifier l'appellation de « conseillère conjugale » qui ne reflète plus la réalité de leurs conditions d'exercice et devrait être revue pour mieux refléter leurs fonctions effectives et rendre leur accès plus aisé pour les jeunes en demande de contraception.

Les centres de planification pourraient être le lieu de développement d'expériences de prescriptions déléguées réalisées par des conseillères dûment formées, sous la responsabilité du médecin.

#### **e. Les services de Protection Maternelle et Infantile (PMI)**

Ils ont été créés en 1945.

Par sa mission de planification et d'éducation familiale, la PMI a joué un rôle précurseur dans la distribution de la pilule contraceptive, qu'elle continue de tenir.

Les consultations sont faites gratuitement et dans le respect du secret professionnel, comme dans les CPEF.

Les soins sont assurés par des médecins, des infirmières-puéricultrices, des sages-femmes et des conseillères conjugales.

## **f. Les pharmaciens**

Selon la loi du 21 juillet 2009, celle du 29 décembre 2011 et le décret du 27 avril 2012 du Code de la santé publique, le pharmacien peut dispenser une pilule pour une durée supplémentaire de 6 mois maximum (non renouvelable) à condition que :

- la durée de validité de l'ordonnance soit expirée ;
- la totalité des contraceptifs prescrits ait été délivrée ;
- la prescription date de moins d'un an.

Il doit apposer sur l'original de la prescription :

- la mention « dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux » ;
- la quantité délivrée.

Le pharmacien doit « informer l'intéressée du caractère non renouvelable au-delà de 6 mois de ce mode de dispensation et de la nécessité de consulter un médecin ou une sage-femme, si elle envisage de poursuivre une contraception médicamenteuse ».

La HAS [34] précise que le rôle du pharmacien lors de la dispensation de la pilule est important, il consiste à :

- détecter d'éventuelles contre-indications ou interactions médicamenteuses ;
- rappeler les modalités d'instauration et les modalités de prise de la contraception, l'importance de l'observance et la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule, de décollement (patch), d'expulsion (anneau) ou de retard d'administration ;
- informer de la possibilité d'utiliser une contraception d'urgence en cas de nécessité ;
- informer sur la survenue d'éventuels effets indésirables pouvant être graves ;
- rappeler que la seule méthode efficace pour se protéger des infections sexuellement transmissibles (IST) est le préservatif ;
- rappeler que la consommation de tabac est déconseillée avec la prise d'un contraceptif hormonal ;
- orienter si nécessaire vers le médecin généraliste traitant, le gynécologue ou un autre professionnel de santé.

Il est souhaitable que l'équipe officinale se forme régulièrement sur ses connaissances en matière de santé sexuelle et dans la manière d'aborder ce sujet avec les femmes.

## **g. Les infirmiers**

Les lois du 21 juillet 2009 et du 29 décembre 2011, ainsi que le décret du 10 janvier 2012 du Code de la santé publique disent que : « L'infirmier est autorisé à renouveler les prescriptions, datant de moins d'un an, de médicaments contraceptifs oraux qui ne figurent pas sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé, pour une durée maximale de six mois, non renouvelable. »

Il doit inscrire sur l'original de l'ordonnance médicale les indications suivantes :

- son nom, son prénom et son numéro d'Ordre ;
- la mention « Renouvellement infirmier » ;
- la durée de ce renouvellement, exprimée en mois et qui ne peut excéder six mois ;
- la date à laquelle ce renouvellement est effectué.

Il faut souligner que cette autorisation de renouvellement ne concerne pas les dispositifs transdermiques et les anneaux vaginaux.

Les infirmiers doivent, comme les pharmaciens, participer à l'éducation des femmes en matière de santé sexuelle.

#### **4) La formation en gynécologie des médecins généralistes**

La formation des médecins généralistes en gynécologie conditionne leur activité future. Il est donc nécessaire de comprendre comment ils acquièrent leurs compétences en gynécologie.

Avant 2004, les années d'externat permettaient aux futurs médecins généralistes d'accumuler des connaissances théoriques de gynécologie médicale et un stage pratique pouvait être effectué. Ils avaient accès, après leurs cursus, à des formations complémentaires.

Depuis la réforme des études médicales initiée en 2002 et totalement mise en œuvre en 2004, il a été instauré un programme théorique que chaque étudiant doit avoir préparé afin de pouvoir présenter le concours de l'internat. Les bases de l'examen gynécologique régulier au cabinet, les motifs les plus fréquents de demandes et leurs traitements, le suivi de grossesse normale constituent les thèmes majeurs de la formation en matière de gynécologie. Lors de l'externat, l'étudiant est tenu d'effectuer un stage de deux mois en service de gynécologie-obstétrique, au cours duquel il se voit offrir l'opportunité de réaliser des actes techniques simples.

Le DES de médecine générale correspond à présent à un cursus de trois ans après l'ENC. Il se compose de stages auxquels s'ajoute un ensemble d'enseignements théoriques.

Les stages cliniques comportent un stage de gynécologie et/ou de pédiatrie. L'étudiant peut aussi réaliser un semestre en Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée (SASPAS) au cours duquel il peut à nouveau bénéficier d'une pratique supplémentaire de gynécologie. Mais seul un tiers des étudiants en bénéficie, pour l'instant, par manque de terrains de stage.

Cet enseignement peut être complété par l'intermédiaire de diplômes universitaires (DU), d'une durée d'un à deux ans. 2 000 médecins ont été formés en 2011 et il y a 500 inscriptions par an. Ces formations devraient permettre de favoriser une collaboration multidisciplinaire avec les sages-femmes et les gynécologues-obstétriciens.

Le Collège national des généralistes enseignants (CNGE), en collaboration avec la DGS, a mis en place depuis 2006 une journée de formation indemnisée destinée aux médecins généralistes enseignants, ayant pour but « d'améliorer l'information, la prescription et le suivi de la contraception ».

De plus, la DGS, dans un rapport de 2007 [29], insiste sur la nécessité de la formation des professionnels de santé et se fixe comme objectif de :

- agir sur la formation initiale des professionnels de santé en actualisant la thématique « contraception » en formation initiale des étudiants de 2<sup>ème</sup> cycle des études médicales.
- impulser une dynamique de formation continue en promouvant le développement de programmes de formation des médecins généralistes, par l'intermédiaire des généralistes enseignants et en faisant inscrire la thématique « Contraception » dans le cadre de la formation professionnelle conventionnelle de la CNAMTS.

La DGS note aussi que la baisse de la démographie médicale, le manque de temps des professionnels pour s'informer et se former, le coût élevé des formations basées sur un regroupement physique ont pour effet de ne permettre qu'à un petit nombre de professionnels d'accéder à une information actualisée et de qualité. L'utilisation de supports informatiques pour relayer des informations médicales fiables et actualisées pourrait être une solution d'avenir.

Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, la notion de développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé réunit les notions plus anciennes de formation professionnelle continue et d'évaluation des pratiques professionnelles.

Le praticien participe, de façon obligatoire, chaque année, à un programme qui comporte l'analyse de sa pratique professionnelle ainsi que l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou de compétences.

L'enseignement théorique et pratique est relativement variable dans son contenu suivant les facultés. De plus, les futurs médecins généralistes ne réalisent pas tous un stage en gynécologie lors de l'internat. Les formations complémentaires post-internat sont, elles, soumises à la volonté individuelle.

Les capacités acquises par les médecins généralistes sont donc très variables d'un médecin à l'autre et dépendent de l'attrait de chacun pour cette discipline.



### III. LA PRESCRIPTION D'UNE CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE

Ce chapitre présente une synthèse des recommandations autour de la consultation de prescription de contraception et de l'information des patientes, notamment fondée sur les références suivantes :

- « *Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme* » publié par l'ANAES, l'AFSSAPS et l'INPES en 2004 [24]
- *Rapport de la DGS de 2007 sur la contraception* [29]
- *Articles de La revue du praticien* [35–37]
- « *Contraception* » de Maitrot-Mantelet et al. [38]
- *Thèse sur la première prescription de contraception en médecine générale* [39]
- *Fiche de bon usage du médicament de la HAS* [40]
- *Documents édités par l'INPES* [41,42]
- *Lettre d'informations aux prescripteurs de l'ANSM* [43]
- *Fiches mémo de la HAS* [44–46]
- *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques de l'ANSM consulté en 2014*

#### 1) La prescription médicale d'une COP

Nous nous proposons d'exposer dans cette partie les règles de la prescription d'une contraception selon les références des autorités de santé.

L'ANSM a édité une brochure d'aide à la prescription pour les professionnels de santé en février 2014, disponible en annexe (annexe 1).

##### a. La consultation

La première consultation de contraception devrait autant que possible être une consultation spécifiquement dédiée à cette question. Sinon, il est recommandé de programmer, à court terme, une autre consultation qui lui sera entièrement consacrée.

C'est une consultation d'écoute attentive, d'échange et de dialogue, qui doit respecter intimité et confidentialité.

Le rôle positif du partenaire sur le suivi de la méthode doit conduire à considérer le couple dans la démarche contraceptive.

Elle est basée sur le modèle BERCER de l'OMS en 6 étapes :

- **B**ienvenue ;
- **E**ntretien ;
- **R**enseignement ;
- **C**hoix ;
- **E**xplication ;
- **R**etour.

La consultation doit permettre de :

- ✓ évaluer les attentes et besoins de la femme, ses connaissances et ses habitudes de vie ;
- ✓ prendre en compte ses déterminants psychologiques, sociologiques et économiques ;
- ✓ fournir une information individualisée, claire et hiérarchisée sur toutes les méthodes contraceptives disponibles (bénéfices, contre-indications, risques, intérêt, inconvénients, coûts, utilisation), et s'assurer de la compréhension de ces informations ;
- ✓ prescrire la méthode contraceptive la plus adaptée à chaque femme, choisie par et avec elle ;
- ✓ expliquer les symptômes évoquant une possible complication et qui doivent conduire à consulter ;
- ✓ informer des possibilités de rattrapage en cas d'oubli, de leur efficacité et de leurs conditions d'accès ;
- ✓ rappeler les principes de protection contre les IST ;
- ✓ informer sur les possibilités d'aide au sevrage en cas de tabagisme ;
- ✓ programmer la consultation suivante.

L'information délivrée ne peut être exhaustive, elle est ciblée plus précisément sur la demande et les besoins de la femme à ce moment précis de sa vie.

La consultation de contraception est aussi une consultation de prévention (dépistage des IST, dépistage de certains cancers ou vérification du statut sérologique de la rubéole) [29].

## **b. Place des différents contraceptifs dans la stratégie thérapeutique**

- **Les œstro-progestatifs** sont la méthode contraceptive de première intention, pour les femmes de moins de 35-40 ans et ne présentant pas de contre-indications [12].

Il est recommandé, d'après la HAS et l'ANSM, de prescrire en 1<sup>ère</sup> intention une COP par voie orale contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel (pilules de 1 ou 2G) contenant moins de 50 µg d'EE (30-40µg) [48].

Les autres COP (dont anneau et patch) ne doivent être réservées qu'aux cas d'intolérance aux COP de 1 et 2G et aux femmes pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible.

Cette recommandation peut être complétée par l'information selon laquelle les COP de 1G ont un risque artériel supérieur aux COP de 2G d'après la revue de la littérature réalisée. De même que le taux d'œstrogène qui présente le moins de risque vasculaire est de 20 µg (à 30 µg pour certains auteurs).

- **Le DIU** est aussi une méthode contraceptive de 1<sup>ère</sup> intention qui présente l'avantage d'une longue durée d'action et pour laquelle aucun risque cancéreux ou cardio-vasculaire n'est établi. Compte tenu de la moins bonne tolérance (aménorrhée) et du coût plus élevé du

DIU au lévonorgestrel, relativement au DIU au cuivre de surface > 250 mm<sup>2</sup>, pour une même efficacité contraceptive, il est recommandé de ne privilégier le DIU au lévonorgestrel qu'en cas de bénéfice complémentaire attendu. Le DIU au cuivre, avec le plus faible taux d'échec et de plus longue durée d'utilisation, devant être utilisé en première intention, est le TCu380S.

- **Les contraceptions progestatives** sont plutôt réservées aux femmes jeunes présentant des contre-indications aux œstrogènes ou aux femmes de plus de 40 ans.

### c. Check list de l'interrogatoire

- Habitus :

- ✓ âge
- ✓ profession
- ✓ habitudes de vie
- ✓ tabac (nombre de cigarettes)
- ✓ traitements en cours
- ✓ allergies

- Antécédents gynéco-obstétricaux :

- ✓ vie sexuelle
- ✓ méthodes de contraception utilisées jusque-là et problèmes rencontrés
- ✓ date des dernières règles
- ✓ signes fonctionnels gynécologiques (troubles du cycle...)
- ✓ date des premières règles, abondance des règles
- ✓ parité, IVG, fausses couches, GEU
- ✓ IST
- ✓ pathologie utérine, vaginale

- Antécédents personnels et/ou familiaux chez les apparentés au premier degré (parents, frères, sœurs et enfants avec âge de survenue, notamment avant 50-60 ans, et circonstances de survenue) ou épisodes en cours de :

- ✓ HTA
- ✓ maladie métabolique (diabète, dyslipidémie)
- ✓ thrombose veineuse profonde ou superficielle, embolie pulmonaire
- ✓ thrombophilies
- ✓ thrombose artérielle, AVC, IDM
- ✓ valvuloplastie cardiaque
- ✓ céphalées, migraines avec ou sans aura
- ✓ cancers
- ✓ lupus érythémateux disséminé et autres maladies de système

#### d. Examen clinique

- ✓ examen général (avec examen du foie, état veineux des membres inférieurs)
- ✓ TA
- ✓ poids, taille, IMC
- ✓ examen mammaire (dépistage d'une tumeur)
- ✓ examen gynécologique (frottis du col utérin à partir de 25 ans, dépistage des IST)

L'examen gynécologique n'est pas obligatoire pour la prescription d'une contraception (seule la TA est obligatoire). Il peut être expliqué et programmé pour une consultation ultérieure.

On peut proposer aux patientes qui n'ont jamais eu d'examen gynécologique la brochure de l'Inpes « La première consultation gynécologique. Tout ce que tu as toujours voulu savoir sans jamais oser le demander ? ».

#### e. Examen biologique

- ✓ Bilan à la recherche d'un trouble métabolique :

cholestérol total + triglycérides + glycémie à jeun

Chez la femme sans antécédent personnel ni familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal :

⇒ à réaliser 3 à 6 mois après le début de la contraception par COP (et à 1 an pour certains auteurs) ;

⇒ à renouveler tous les 5 ans en cas de bilan normal et en l'absence de faits cliniques ou familiaux nouveaux.

Chez la femme avec antécédent familial de dyslipidémie :

⇒ à réaliser avant le début de toute COP ;

⇒ à renouveler 3 à 6 mois après le début de la contraception.

- ✓ Bilan à la recherche d'une pathologie de l'hémostase [4,8,10] :

NFS, plaquettes  
+ TP, TCA  
+ fibrinogène + antithrombine  
+ protéine C + protéine S  
+ test de résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden) + mutation de la prothrombine (facteur II G20210A)  
+ dosage des anticorps anticardiopines et anticorps anti-β2-glycoprotéine 1  
+ dosage de l'homocystéine  
+ dosage facteur VIII

⇒ Le dépistage de thrombophilie n'est pas recommandé de façon systématique avant de prescrire une COP chez une femme sans antécédent thrombo-embolique personnel ou familial (grade C) [10,44].

⇒ Ce bilan est à faire avant la prescription d'une COP s'il existe un antécédent personnel ou familial de MTEV ou de thrombophilie survenue chez un apparenté au premier degré avant l'âge de 50 ans [4,8,10].

Il est à faire en dehors de toute prise de COP (avant la mise sous COP ou 2 mois après l'arrêt), car certains paramètres seront ininterprétables (notamment diminutions de la protéine S et de l'antithrombine) sous COP.

Il est à noter que la contraception progestative n'influe pas sur ces paramètres [4,47].

L'HAS [44] recommande (grade C) de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de :

déficit en antithrombine + déficit en protéine C et S + mutations du Facteur V Leiden et du Facteur II G20210A + diagnostic du syndrome des antiphospholipides
---

La recherche d'une mutation génétique nécessite de remplir un formulaire de consentement éclairé.

Certains de ces examens ne sont pas remboursés (par exemple, le dosage de l'homocystéine coûte 60 euros).

Un dépistage de thrombophilie négatif n'exclut pas nécessairement toutes les mutations thrombogènes.

✓ Le bilan biologique demandé peut être l'occasion de vérifier l'immunité contre la rubéole et, si nécessaire, de programmer un vaccin.

✓ A noter, avant la pose d'un DIU, s'il existe des facteurs de risque infectieux (infection génitale haute en cours ou récente, âge < 25 ans, âge > 25 ans avec un nouveau partenaire sexuel ou avec plus d'un partenaire dans la dernière année), il convient de réaliser un test diagnostique d'une infection à *C.trachomatis* et *N. gonorrhoeae*.

✓ Pour la prescription d'une contraception à base de progestatif seul, il n'y a pas de bilan nécessaire.

## **f. Contre-indications des COP**

L'interrogatoire minutieux, l'examen clinique et le bilan biologique sont réalisés afin de rechercher une éventuelle contre-indication à la contraception à prescrire.

La liste ci-dessous reprend les contre-indications figurant dans les RCP ainsi que dans différents documents d'information de la HAS pour l'ensemble des COP.

En cas d'apparition d'une de ces affections pendant la prise d'une COP, l'utilisation doit cesser immédiatement.

- **Contre-indications absolues :**

- ✓ prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuse ou artérielle, telle que la résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, hyperhomocystéinémie et le syndrome des antiphospholipides

- ✓ présence ou antécédent personnel de :

- thrombose veineuse (phlébite profonde, EP)

- thrombose artérielle (IDM, AVC) ou signes précurseurs (angor instable, accident ischémique transitoire)

- ✓ présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque de thrombose artérielle (diabète compliqué, HTA sévère, dyslipidémie sévère, valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes)

- ✓ antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés

- ✓ apparition de migraine ou migraine s'aggravant sous COP

- ✓ opération chirurgicale planifiée (au moins 4 semaines à l'avance)

- ✓ pendant une période d'immobilisation

- ✓ tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (organes génitaux, sein)

- ✓ tumeurs hypophysaires

- ✓ tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne

- ✓ pathologie oculaire d'origine vasculaire

- ✓ troubles sensoriels aigus (notamment troubles de la vue ou de l'audition)

- ✓ troubles moteurs (en particulier parésie)

- ✓ crises d'épilepsies répétées

- ✓ saignements vaginaux d'étiologie inconnue

- ✓ hyperplasie endométriale

- ✓ aménorrhée inexpiquée

- ✓ insuffisance rénale sévère ou aiguë

- ✓ connectivites

- ✓ présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques

- ✓ ictère cholestatique gravidique ou ictère au cours d'une utilisation antérieure de COP

- ✓ antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère

- ✓ douleur épigastrique aiguë ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale

- ✓ dépression sévère
- ✓ prise concomitante de tuberculostatiques, de barbituriques, d'anticonvulsivants, d'antirétroviraux et de millepertuis.
- ✓ hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- ✓ antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes
- ✓ apparition ou réapparition de porphyrie

• **Contre-indications relatives :**

- ✓ migraines sans aura (y compris cataméniales)
- ✓ obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sans autre facteur de risque
- ✓ diabète non compliqué, sans autre facteur de risque
- ✓ tabagisme actif à moins de 15 cigarettes par jour, chez la femme de moins de 35 ans
- ✓ antécédents familiaux de thrombose veineuse ou artérielle
- ✓ varices importantes
- ✓ mastopathies bénignes
- ✓ âge limite (on peut envisager la prise d'une COP faiblement dosée après 6 à 12 mois de cycles menstruels spontanés)

En cas d'antécédent personnel d'ATEV ou de thrombophilie biologique connue, les COP sont contre-indiquées, quelle que soit la dose d'EE, quel que soit le type de progestatif, et quelle que soit la voie d'administration.

Il ne faut jamais prescrire de COP en cas de pathologie associée à un risque de thrombose : maladie lupique, syndrome des antiphospholipides, cardiopathie emboligène, sauf éventuellement en cas de traitement anticoagulant.

Un traitement par COP doit être interrompu avant une intervention chirurgicale ou en cas d'alitement prolongé, si un traitement anticoagulant n'est pas proposé.

Il faut restreindre l'usage des COP chez les femmes âgées de plus de 35-40 ans.

## g. Suivi d'une COP

- **La consultation de suivi offre l'opportunité de :**

- évaluer la satisfaction de la femme ;
- prendre en compte les modifications de situation personnelle, médicale, affective et sociale qui pourraient modifier l'adéquation de la méthode ;
- évaluer l'observance : fréquence et circonstances des oublis, réévaluer ses connaissances et réitérer les conseils sur la conduite à tenir en cas d'oubli et sur la contraception d'urgence ;
- refaire une information sur les possibilités de sevrage en cas de tabagisme ;
- rappeler les principes de protection contre les IST (intérêt du préservatif, possibilité d'un dépistage).

- ✓ **Il convient de réaliser des consultations de suivi :**

- la première à 3 mois (1 mois si DIU) de la primo-prescription, programmée lors de la 1<sup>ère</sup> consultation, puis une consultation par an si la femme va bien ;
- autant que nécessaire en cas de difficultés rencontrées avec la contraception ou de symptômes évoquant une complication.

- ✓ **L'examen clinique de suivi comporte :**

- prise de la tension artérielle,
- poids et IMC,
- examen des seins et examen gynécologique si besoin,
- un frottis cervico-utérin si besoin (2 frottis à 1 an d'intervalle puis tous les 3 ans à partir de 25 ans, si frottis normaux).

- ✓ **Un bilan biologique** (cholestérol total, triglycérides et glycémie à jeun) doit être réalisé tous les 5 ans.

- ✓ A chaque renouvellement de prescription, il faut réévaluer les risques de la méthode contraceptive choisie.

L'Inpes a édité un document proposant des phrases type à poser aux patientes lors d'une consultation de suivi [42] :

- « Avez-vous des questions concernant votre contraception actuelle ? » ;
- « Etes-vous satisfaite de votre moyen de contraception ? » ;
- « Rencontrez-vous des problèmes avec votre méthode contraceptive ? » ;
- « En avez-vous parlé à votre partenaire ? » ;
- « La dernière fois que vous avez oublié un comprimé, dans quelles circonstances ? » ;
- « Que faites-vous en cas d'oubli ? » ;
- « Avez-vous eu envie d'arrêter la pilule ? Si oui, pourquoi ? ».



## 2) Informations aux patientes

Il est aussi nécessaire de présenter une liste des informations à fournir aux patientes lors de la prescription d'une COP que nous avons élaborée à partir des recommandations de la HAS, de l'ANSM [46,48–50], de l'EMA [51] et des documents de l'Inpes [42].

En effet, d'après la recommandation BERCER, il convient de remettre aux femmes un document écrit en complément des explications orales.

L'ANSM a édité une brochure d'information aux patientes en février 2014, disponible en annexe (annexe 1). Il existe également un document fourni par l'Inpes afin de dialoguer avec la patiente sur le thème de la contraception : « Choisir sa contraception » [41].

### a. Moyens de contraception disponibles

#### 1. Les œstro-progestatifs :

- Pilules
- Patch transdermique
- Anneau vaginal

#### 2. Les progestatifs seuls :

- Pilules
- Implant sous cutané
- DIU
- Injectables

#### 3. Les méthodes barrières :

- Diaphragme
- Cape cervicale
- Spermicides
- Préservatifs masculins
- Préservatifs féminins

#### 4. Les méthodes naturelles :

- Retrait (coït interrompu)
- Abstinence périodique (méthode Ogino)
- Méthode des températures basales
- Observation de la glaire cervicale (méthode Billings)
- Trousses de prédiction d'ovulation (système Persona)

### b. Oublis de la COP

La carte « Que faire en cas d'oubli de pilule ? » peut être commandée sur le site de l'Inpes et reçue gratuitement.

Le site **www.g-oubliepilule.com**, mis en ligne par le service d'orthogénie et de médecine du couple du centre hospitalier régional de Lille, reprend les conseils de bonne utilisation et de conduite à tenir en cas d'oubli des contraceptifs.

On peut donner à la patiente des « **astuces** » **pour penser à sa pilule** [52–54] :

- ✓ Associez la prise de la pilule à un rituel de votre quotidien
- ✓ Mettez une alarme sur votre téléphone portable
- ✓ Prenez votre pilule plutôt le matin : si vous l'oubliez, vous avez toute la journée pour la prendre sans qu'il y ait de conséquence.
- ✓ Ayez toujours une plaquette de secours dans votre sac à main
- ✓ Ayez votre ordonnance de pilule dans votre sac à main : en cas d'oubli, vous pouvez vous faire délivrer votre pilule dans n'importe quelle pharmacie. Cela est possible même si l'ordonnance est périmée (et qu'elle date de moins d'un an).

Pour éviter les oublis, le changement de patch ou d'anneau peut être rappelé :

- par une vignette (fournie avec le dispositif) collée sur un calendrier ;
- par une alarme hebdomadaire (portable).

Pour éviter les oublis lors de la reprise d'une nouvelle plaquette de pilule, le médecin peut proposer à la patiente une pilule qui se prend en continu (comprimés placebo pendant la semaine d'arrêt).

### **c. Informations sur les COP**

D'après le modèle BERCER, les informations à donner aux patientes sont [55]:

- quand démarrer la contraception choisie,
- comment se prend la pilule choisie et comment trouver l'horaire le mieux adapté,
- que faire en cas d'oubli,
- quelle est l'efficacité (optimale et en utilisation courante) de la contraception choisie,
- sa durée d'utilisation,
- ses contre-indications,
- ses avantages non contraceptifs.

- Le contraceptif que vous avez choisi a de possibles inconvénients, qui sont souvent transitoires, comme :
  - des douleurs dans les seins (mastodynies),
  - des saignements en cours de cycle (spotting).

- Il existe de possibles risques avec la contraception œstro-progestative, bien que rares :
  - le risque d'accident thrombo-embolique veineux (phlébite, embolie pulmonaire),
  - le risque d'accident thrombo-embolique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux par an est d'environ :

- 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non-utilisatrices de contraception œstro-progestative,
- 2 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de pilules de 2<sup>ème</sup> génération,
- 4 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de pilules de 3<sup>ème</sup> génération,
- 6 cas pour 10 000 femmes au cours de la grossesse.

Ces risques sont plus importants la première année après l'instauration de la méthode ou après une interruption et reprise d'une contraception œstro-progestative.

Ces risques sont plus importants si vous avez > 35 ans, si vous fumez, si un membre de votre famille a fait ce genre d'accident avant l'âge de 50 ans, si vous avez des migraines avec aura, si vous êtes immobilisée (plâtre, chirurgie, long voyage).

Les signes cliniques évocateurs de thrombose veineuse (phlébite = formation d'un caillot dans une veine) qui doivent vous amener à consulter un médecin en urgence sont :

- gonflement (œdème) unilatéral d'un membre,
- douleur inexplicable de ce membre,
- rougeur au même niveau.

Les signes évocateurs d'une embolie pulmonaire qui doivent vous amener à appeler le 15 sont :

- fatigue brutale inexplicable,
- essoufflement soudain (dyspnée),
- douleur dans le thorax,
- accélération du rythme cardiaque,
- crachat sanglant (hémoptysie),
- toux de survenue brutale.

Les signes évocateurs d'un accident vasculaire cérébral devant vous amener à appeler le 15 sont :

- apparition ou aggravation de maux de tête,
- perte de la vue (cécité partielle ou totale) brutale, vision double (diplopie),
- déformation de la bouche,
- faiblesse d'un côté du corps, bras et/ou jambe (hémiparésie),
- troubles de la parole (dysarthrie, aphasie).

Les signes évocateurs d'un infarctus du myocarde devant vous amener à appeler le 15 sont :

- douleur intense, inhabituelle, brutale, dans la poitrine,
- à type de pesanteur ou de serrement,
- pouvant irradier dans le bras gauche, ou dans la mâchoire.

En cas de long voyage en avion, il est conseillé de vous lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées.

- Vous devez signaler à tout médecin la prise d'une contraception hormonale en cas de prescription d'un autre traitement (risque d'interaction médicamenteuse), d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée.
- Si une nouvelle maladie est survenue chez vous ou chez quelqu'un de votre famille depuis la prescription initiale, vous devez le signaler à votre médecin car des précautions d'emploi ou des contre-indications peuvent alors exister vis-à-vis de votre contraceptif.
- Vous pouvez trouver des informations sur les contre-indications à la prise de votre contraceptif dans la notice d'utilisation. Si vous avez une des pathologies inscrites, parlez-en avec votre médecin.
- La période des règles ne conditionne pas la reprise de la plaquette, l'arrêt de la prise de pilule ne doit pas excéder 7 jours.  
Vous pouvez contacter un professionnel de la santé (médecin, pharmacien, sage-femme, infirmière, conseillère conjugale et familiale) en cas de doute sur les modalités d'utilisation de votre contraception.
- Il existe des possibilités de rattrapage en cas d'oubli de votre contraceptif, demandez conseil à un professionnel de la santé.
- En cas de diarrhée ou vomissements, il y a un risque de diminution de l'efficacité de votre moyen de contraception, référez-vous à la notice d'utilisation ou demandez conseil à un professionnel de la santé.
- Vous devez anticiper vos renouvellements d'ordonnance (auprès de votre médecin généraliste, gynécologue, professionnel de la santé d'un centre de planification) pour ne pas interrompre votre traitement contraceptif.  
Si besoin, vous pouvez faire renouveler une fois, pour une période supplémentaire de 6 mois, votre contraceptif oral par votre pharmacien ou une infirmière, sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 1 an.
- Les préservatifs, masculins ou féminins, sont le seul moyen de contraception qui prévient aussi la transmission des infections sexuellement transmissibles.
- Si vous fumez et que vous voulez arrêter, il existe des aides au sevrage, n'hésitez pas à en parler à un professionnel de la santé.

#### **d. Où les femmes peuvent-elles s'informer sur leur contraception ?**

Il est intéressant de donner aux femmes des références fiables sur lesquelles elles peuvent s'appuyer en toute sécurité.

Le site **[www.choisirsacontraception.fr](http://www.choisirsacontraception.fr)** de l'Inpes propose une information complète sur la contraception. L'ensemble des méthodes contraceptives y sont présentées. Le site répond aux questions pratiques qui peuvent se poser pour chacune de celles-ci : Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utilise-t-on ? Quelle est son efficacité et qu'est-ce qui peut la compromettre ? Qui peut l'utiliser ? Quels sont ses avantages et ses inconvénients ?

L'ANSM a mis en ligne (**[www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)**) une information aux patientes sous forme de questions-réponses.

On peut aussi citer le site de l'Association Française pour la Contraception : **[www.contractions.org](http://www.contractions.org)**.

### **3) Ce qui a changé depuis la polémique**

#### **a. Réponses faites aux femmes**

A travers des « questions-réponses » sur son site Internet ou des brochures d'informations, l'ANSM a indiqué, en 2013 et 2014, aux utilisatrices de COP que [48–50] :

- ✓ La fréquence de survenue d'une thrombose est plus élevée au cours de la première année de traitement.
- ✓ Tout arrêt d'une contraception sans remplacement par un autre moyen expose à un risque de grossesse non désirée.
- ✓ Les femmes peuvent revoir leur situation contraceptive, si elles le souhaitent, avec leur médecin traitant ou bien avec une sage-femme ou un centre de planning familial. Elles peuvent aussi demander conseil à leur pharmacien.
- ✓ A l'occasion d'une prochaine consultation, ou lors du renouvellement de l'ordonnance, la femme pourra envisager avec son prescripteur la méthode de contraception la plus appropriée à sa situation.

## b. Réponses faites aux prescripteurs

### ❖ Conduite à tenir avant la polémique

L'AFSSAPS a alerté les professionnels de santé sur le risque d'ATEV des COP de 3G depuis le 28 septembre 2001 et recommandait aux médecins de prendre en compte ces nouvelles données pour la prescription d'une COP.

En juin 2012, dans les conclusions de la Commission de la Transparence [15] sur la réévaluation des COP de 3G, on trouvait la recommandation suivante :

✓ « **Chez des femmes utilisant un contraceptif oral de 3ème génération, il n'y a pas lieu de procéder à un changement brutal de ce contraceptif. Ce changement est une décision à prendre à échéance de la prescription en cours (3 à 6 mois), en accord avec le prescripteur.** »

✓ Les auteurs de l'étude Lidegaard et al. de 2012 [18] concluaient que pour les femmes sous COP de 3/4G, bien que le risque absolu d'ATEV soit faible, **un changement pour une COP contenant de la noréthistérone, du lévonorgestrel ou du norgestimate, peut réduire de moitié leur risque d'ATEV.**

L'ANSM a mis en ligne sur son site Internet un point d'information en octobre 2012 [56] suite à une réévaluation des risques de COP. Les points importants étaient :

- ✓ Il convient de **privilégier la prescription des COP de 1 et 2G.**
- ✓ Le **sur-risque d'ATEV ne justifie pas un arrêt brutal d'une COP de 3/4G jusqu'à bien supportée chez une femme utilisatrice depuis une longue période.**
- ✓ Il faut **rechercher les facteurs de risque lors de toute prescription d'une COP à une nouvelle utilisatrice.**
- ✓ Il convient **d'informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs** qui doivent les amener à consulter rapidement un médecin.
- ✓ Il faut **effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance** au traitement contraceptif, en particulier au cours des périodes où le risque de thrombose est le plus élevé (au cours de la première année de prise et en cas de changement par une autre COP).

Dans une fiche de bon usage du médicament publiée en novembre 2012 [40], la HAS confirmait que, **du fait de leur moindre risque thrombo-embolique veineux pour une efficacité comparable, les contraceptifs oraux de 1/2G doivent être préférés à ceux de 3G** et reprenait les conclusions de l'ANSM précitées.

Le sur-risque des COP de 3G est pris en compte depuis de nombreuses années par les autorités sanitaires dans les recommandations émises concernant la prescription d'une contraception. Notamment, elles émettaient des réserves sur les COP de 3/4G, demandaient aux prescripteurs de privilégier la prescription des COP de 1/2G et d'informer leurs patientes des risques inhérents à toute prescription de COP.

## ❖ Conduite à tenir après la polémique

En décembre 2012, dans sa lettre aux prescripteurs, ainsi que sur son site Internet, l'ANSM reprend le point d'information d'octobre 2012 [43,56]) :

- ✓ Conduite à tenir concernant les femmes sous COP de 3/4G

**Le sur-risque thrombo-embolique veineux ne justifie pas l'arrêt brutal d'une 3/4G bien supportée, chez une femme utilisatrice depuis une longue période.**

À l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera, avec la femme, la méthode la plus appropriée pour elle.

- ✓ Conduite à tenir lors d'une prescription de contraception

Lors de la première prescription de COP, un **examen médical attentif et des examens biologiques doivent permettre de repérer les facteurs de risque et d'adapter au mieux le rapport bénéfice/risque à chaque femme** y compris dans le cas de contre-indication en lui proposant un autre moyen contraceptif adapté.

Il convient d'effectuer un suivi clinique pour **surveiller la tolérance** au traitement contraceptif prescrit.

- ✓ Conduite à tenir concernant l'information des femmes

Il convient d'**informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs** qui doivent les amener à consulter rapidement un médecin.

L'ANSM rappelle ses recommandations et celles de la HAS sur le bon usage des COP :

- ✓ Utiliser préférentiellement des **COP orales contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate en combinaison avec la dose la plus faible d'EE.**

La première réaction des autorités de santé suite à la polémique est donc de reprendre des recommandations émises précédemment. Ce n'est qu'à partir de janvier 2013 que des réponses nouvelles vont être proposées.

### ➤ Mesures annoncées en réponse à la polémique

- ✓ Le 2 janvier 2013, le ministère de la Santé annonce que le **déremboursement des COP de 3G est avancé au 31 mars 2013.**

- ✓ Le même jour, le directeur général de l'ANSM, annonce qu'il envisage de **limiter la prescription des COP de 3/4G à certains spécialistes.** De plus, il **menace de retirer les 3/4G du marché** si les prescriptions ne baissent pas suffisamment et rapidement.

- ✓ Le CNGOF indique dans un communiqué que, comme **le risque d'ATEV apparaît principalement pendant les premières semaines de la prescription, il ne faut pas modifier une contraception établie depuis plusieurs mois**, quand bien même elle serait de 3G. Ceci est en accord avec les recommandations de la HAS et de l'ANSM qui précisent

cependant que la prescription de COP de 3/4G devra être réévaluée lors de la prochaine consultation.

✓ L'Académie Nationale de Médecine, dans son rapport [8] du 26 février 2013, insiste sur le fait qu'**en 1<sup>ère</sup> intention, il faut se limiter aux COP contenant un progestatif de 2G**, tout en restant conscient que les pilules associant EE et lévonorgestrel augmentent aussi significativement le risque de thrombose veineuse, et **sont soumises aux mêmes contre-indications que les 3/4G, et à la même information des femmes.**

✓ En mars 2013, l'ANSM annonce un nouveau mode de prescription des 3/4G, destiné à entrer en vigueur le 1er avril. Le médecin devra **mentionner sur l'ordonnance, de façon manuscrite, que la patiente a été informée d'un risque de thrombose plus important lié à l'usage de ces générations de COP.**

✓ Dans un rapport du 26 mars 2013 [57], l'ANSM indique : « **L'utilisation de moyens alternatifs de contraception, la réduction de l'exposition aux COP de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, qui ne devraient être utilisées qu'en seconde intention, la prise en compte des facteurs de risque avant toute prescription, et la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé au risque d'ATEV et aux signes associés devant alerter et amener à consulter pour une prise en charge précoce, sont autant de mesures qui pourraient permettre de réduire le nombre de cas d'ATEV et de décès associés.** ».

✓ Dans son point d'information du 25 janvier 2013 [58], l'ANSM annonce les **modifications des autorisations de mise sur le marché (AMM) des COP de 3/4G** afin de mieux informer les prescripteurs et les femmes des différences de risque entre les COP.

✓ L'EMA, dans son rapport du 16 janvier 2014 [51], confirme les précédentes recommandations en notant que **si la femme prend une COP de 3/4G sans aucun effet indésirable, il n'y a pas de raison de l'arrêter, mais il faut qu'elle soit consciente des risques qui existent, même s'ils sont très faibles.**

✓ Le 12 février 2014, l'ANSM publie, avec une lettre aux professionnels de santé, un document d'aide à la prescription et un document d'information pour les patientes (disponibles en annexe 1).

#### ➤ **Les effets de ces mesures**

✓ Suite à l'indignation des syndicats de médecins généralistes, **il n'y a pas eu de limitation des prescriptions de contraceptions aux spécialistes.**

Le directeur général de l'ANSM, lui-même, revient sur ses propos dès le 4 janvier 2013.



✓ Aucune confirmation sur la mise en place effective de la proposition d'apposer une mention manuscrite de l'information faite aux femmes sur les ordonnances de COP de 3/4G n'a été trouvée.

L'Académie Nationale de Médecine insiste sur le fait que la contraception est prescrite à des personnes bien portantes et donc que les femmes doivent être informées des risques potentiels des COP, au mieux par un document écrit. Elle précise qu'en Allemagne un formulaire de consentement est proposé aux femmes.

✓ Concernant le retrait du marché des pilules de 3G, l'Académie Nationale de Médecine considère que les méthodes contraceptives existantes doivent toutes rester disponibles, en harmonie avec les décisions européennes, sous stricte surveillance, avec un renforcement du dépistage des facteurs de risque et une information des femmes.

Le directeur de l'ANSM a aussi déclaré que les récentes réévaluations du rapport bénéfice/risque des COP réalisées à l'échelle européenne et américaine n'ont **pas conduit à un retrait du marché.**

✓ Concernant le déremboursement, l'Académie Nationale de Médecine ne pense pas qu'il s'agisse d'une réponse adéquate à la polémique. En effet, elle considère que soit les COP de 3G répondent aux critères d'efficacité et ne présentent pas de risque sanitaire, et elles doivent être remboursées tant la demande de contraception est indispensable pour la santé de la femme, soit elles ne remplissent pas ces critères et ne doivent alors pas être autorisées. Les auteurs du rapport (8) précisent que ces mesures doivent être harmonisées au niveau européen.

Cependant, le **déremboursement des COP de 3G est entré en vigueur le 31 mars 2013.**

✓ L'ANSM, dans son point de situation du 26 juin 2013 [59], met en avant la pertinence des pratiques des prescripteurs, dans le sens d'une minimisation des risques liés aux COP, avec la diminution marquée des prescriptions de COP de 3/4G et l'augmentation importante de l'utilisation des COP de 2G et presque exclusivement des 2G avec 20 µg d'EE.

#### 4) COP orales disponibles en France en 2014

Ethynil-œstradiol µg/cp	µg/cp Progestatif 1G	Nom commercial	Nombre de comprimés
35 - 35 - 35	500 - 750 - 1000 Noréthistérone <sup>†</sup>	Triella	7 + 7 + 7

<sup>†</sup> Triphasique

Ethynil-œstradiol µg/cp	µg/cp Progestatif 2G	Nom commercial	Nombre de comprimés
30	150 Lévonorgestrel	Minidril / Ludéal Gé / Zikiale Gé / Lovapharm	21
30	150 Lévonorgestrel	Optidril	21 actifs + 7 inactifs
20	100 Lévonorgestrel	Leeloo Gé / Lovavulo Gé	21
20	100 Lévonorgestrel	Optilova	21 actifs + 7 inactifs
50	500 Norgestrel	Stédiril	21
30 - 40	150 - 200 Lévonorgestrel*	Adépal / Pacilia Gé	7 + 14
30 - 40 - 30	50 - 75 - 125 Lévonorgestrel <sup>†</sup>	Trinordiol / Daily Gé / Amarance Gé / Evanecia Gé	6 + 5 + 10

\*Biphasique

<sup>†</sup> Triphasique

Ethynil-œstradiol µg/cp	µg/cp Progestatif 3G	Nom commercial	Nombre de comprimés
15	60 Gestodène	Mélodie / Minesse / Optinesse / Sylviane / Edenelle	24 actifs + 4 inactifs
20	75 Gestodène	Méliane / Harmonet / Carlin 20 / Efezial 20 / Felixita 20	21
30	75 Gestodène	Moneva / Minulet / Carlin 30 / Efezial 30 / Felixita 30	21
30	150 Désogestrel	Varnoline continu	21 actifs + 7 inactifs
20	150 Désogestrel	Mercilon / Désobel Gé 20	21
30	150 Désogestrel	Varnoline / Désobel Gé 30	21
35	250 Norgestimate	Effiprev	21
30 - 40 - 30	50 - 70 - 100 Gestodène <sup>†</sup>	Phaeva / Tri-Minulet / Perléane	6 + 5 + 10
35 - 35 - 35	180 - 215 - 250 Norgestimate <sup>†</sup>	Triafémi	7 + 7 + 7

<sup>†</sup> Triphasique

<b>Ethynil-œstradiol µg/cp</b>	<b>µg/cp Progestatif 4G</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Nombre de comprimés</b>
30	3 Drospirénone	Jasmine / Convuline / Drospibel 30	21
20	3 Drospirénone	Jasminelle / Belanette / Drospibel 20	21
20	3 Drospirénone	Jasminelle continu	21 actifs + 7 inactifs
20	3 Drospirénone	Yaz / Rimendia	24 actifs + 4 inactifs
30	2 Acétate de chlormadinone	Belara	21

<b>Œstrogène</b>	<b>Progestatif 4G mg/cp</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Nombre de comprimés</b>
Valérate d'œstradiol µg/cp 3 - 2 - 2 - 1 - 0	0 - 2 - 3 - 0 - 0 Dienogest <sup>‡</sup>	Qlaira	2 + 5 + 17 + 2 + 2 inactifs
Œstradiol 1,5 mg/cp	2,5 Acétate de nomégestrel	Zoely	24 + 4 inactifs

‡ Séquentielle

## **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

## 1) Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée via :

- Internet : google, google scholar et les sites institutionnels (HAS, ANSM, INPES) ;
- les outils de recherche documentaire via le site de l'université Paris Descartes (Pubmed, EM-premium, EM-consult...);
- une correspondance par courriel avec une bibliothécaire de la BIUM de l'université Paris Descartes ;
- les bibliographies de thèses et d'articles médicaux.

## 2) Type d'étude

Cette étude était une étude observationnelle, multicentrique.

Le questionnaire « fiche-patient » était prospectif.

Elle a été effectuée du 2 août au 31 décembre 2013.

L'étude était fondée sur deux questionnaires, à remplir par un médecin généraliste :

- un questionnaire sur sa pratique médicale en matière de contraception ;
- un questionnaire évaluant l'attitude qu'il adoptait chez une femme sous contraceptif de 3/4G.

Chaque médecin devait remplir 1 questionnaire sur sa pratique et inclure jusqu'à 5 patientes.

## 3) Objectifs

Les objectifs principaux de ce travail étaient :

- Les médecins généralistes ont-ils modifié leur pratique de la primo-prescription de contraception suite à la polémique ?
- Les médecins généralistes ont-ils remplacé les contraceptions de leurs patientes sous contraceptifs œstro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations ? Si oui, par quelle autre méthode ?

Les interrogations subsidiaires étaient :

- Quelle a été la formation en gynécologie des médecins généralistes ?
- Les médecins étaient-ils en demande de formation suite à cette polémique ?
- Par quels biais les médecins ont-ils été au courant de cette polémique ?
- Comment les femmes ont-elles réagi face à cette polémique concernant leur contraception ?

## 4) Élaboration du questionnaire-médecin

Il s'agissait d'un questionnaire anonyme.

Chaque courrier était composé d'une lettre de présentation du projet de thèse, du questionnaire-médecin et de cinq fiches-patientes.

Le questionnaire (disponible en annexe 2) était divisé en quatre parties :

➤ « Votre profil »

Cette partie explorait les caractéristiques globales du médecin tant sur le plan de son état civil que sur sa pratique de la gynécologie.

La dernière question permettait d'exclure les médecins qui ne réalisaient jamais de primo-prescription de contraception afin d'augmenter la fiabilité des réponses aux questions suivantes.

➤ « Votre pratique de la prescription de contraception avant et après la polémique »

Ces questions permettaient d'étudier la pratique d'une primo-prescription de contraception par le médecin (type de méthode contraceptive prescrite, contenu de la consultation), en comparant ses habitudes avant et après la polémique.

Deux questions subsidiaires exploraient l'effet de la polémique sur sa volonté de primo-prescrire des contraceptions et d'avoir une demande de formation complémentaire sur ce sujet.

➤ « A propos de la polémique »

Cette partie recherchait la façon dont le praticien avait pris connaissance de la polémique. Elle permettait aussi de constater si le médecin connaissait les précédentes alertes sur le sujet.

➤ « Commentaires libres »

## **5) Élaboration de la fiche-patiente**

Cette fiche-patiente était à remplir par le médecin généraliste. Elle était anonyme.

Son objectif était d'étudier si les médecins généralistes modifiaient les contraceptions de leurs patientes sous COP de 3/4G suite à la polémique.

En début de chaque fiche était inscrit un commentaire que le médecin devait lire à la patiente pour lui expliquer l'étude à laquelle elle allait participer, après avoir préalablement recueilli son accord.

Le questionnaire (disponible en annexe 2) faisait une page et était divisé en quatre parties :

➤ « Caractéristiques de la patiente »

Cette première partie permettait d'évaluer l'influence des antécédents de la patiente sur la prescription de contraception.

➤ « Sa contraception »

Ces questions évaluaient quelles avaient été les réactions de la patiente face à la polémique concernant sa contraception.

- « Primo-prescripteur de sa contraception »

Cette partie avait pour but d'analyser comment avait été prescrite la COP de 3/4G des femmes.

- « Quelle attitude adoptez-vous ? »

Cette partie permettait d'explorer la prescription du médecin généraliste, le changement ou non de contraception, par quoi et pourquoi.

## **6) Élaboration des questionnaires en ligne**

Des versions courriel des questionnaires ont été créées via le logiciel Limesurvey (accès grâce à l'université Paris Descartes).

Nous avons dû transformer le mode de présentation des questions en raison des formats standardisés proposés par le logiciel qui ne pouvaient être personnalisés.

Le sens des questions et les réponses proposées n'ont pas été modifiés par cette nouvelle mise en page.

La majorité des questions étaient obligatoires afin d'augmenter la fiabilité des réponses.

Les questionnaires pouvaient être envoyés par courriel grâce à un lien hypertexte.

Le questionnaire-médecin et la fiche-patiente avaient chacun une adresse propre.

Ces liens hypertextes ont été intégrés dans un courriel de présentation de l'étude (correspondant à la lettre envoyée par courrier) envoyé aux médecins qui avaient transmis leur adresse électronique.

Le questionnaire-médecin ne pouvait être rempli qu'une fois.

La fiche-patiente pouvait être remplie autant de fois que nécessaire afin de correspondre au schéma de l'étude.

## **7) Prétest**

Un prétest a été effectué avec l'envoi par courrier des questionnaires à 3 médecins afin de tester la compréhension des questions, la durée de remplissage des questionnaires, le degré de difficulté du recrutement des patientes.

Le prétest n'a été effectué que par 2 des médecins sur les 3.

La durée de remplissage a été considérée comme rapide et le recrutement des patientes comme facile. Il n'a pas été fait de commentaire sur la compréhension des questions ni sur d'autres difficultés.

## **8) Recrutement des médecins**

Nous avons entré comme critère de recherche « médecin généraliste », puis l'indicatif de chaque arrondissement de la ville de Paris, sur le site Internet des Pages Jaunes.

Chaque médecin, ainsi intégré dans une liste Excel, a été appelé entre le 20 juin et le 20 juillet 2013, afin de lui proposer de participer à cette thèse. S'il acceptait, il lui était proposé un envoi du questionnaire par courriel ou par voie postale.

Les envois des questionnaires ont été effectués le 2 août 2013.

Le 30 septembre 2013, devant le faible taux de réponse, une relance a été faite par rappel téléphonique ou par courriel. De plus, les médecins n'ayant pu être joints lors de l'appel initial ont été à nouveau contactés afin d'optimiser le nombre d'envois.

Le 5 novembre 2013, devant une faible amélioration du taux de réponses malgré les relances, nous avons décidé d'élargir la zone géographique de recherche et d'inclure des médecins généralistes de deux villes supplémentaires, Bordeaux et Angoulême.

La même procédure de recrutement a été utilisée. Le 14 novembre 2013, des questionnaires ont été envoyés avec une date limite de retour reportée au 31 décembre 2013.

## **9) Recrutement des patientes**

Chaque médecin devait inclure des patientes, de façon consécutive, au cours de ses consultations, avec un objectif de 5 fiches-patientes à remplir.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : toute femme en âge de procréer ayant une contraception par œstro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération et acceptant de discuter de sa contraception au moment de la consultation.

## **10) Statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel et de tests de corrélation de Khi-deux ( $\chi^2$ ).



# RÉSULTATS

# I. EFFECTIFS

1 830 médecins ont été appelés.

27% ont répondu « oui » pour participer à cette étude, soit 499 questionnaires envoyés dont 51% par voie postale et 49% par courriel. 22% ont répondu « non ». 51% des médecins n'ont pu être contactés (figure 1).

147 ont été reçus, soit un taux de réponse de 29,46%.

173 fiches-patientes ont été reçues par courrier. Le nombre de médecins ayant rempli au moins une fiche-patiente est de 61,8%.

46 ont été reçues par courriel, 29,6% des médecins ayant répondu par courriel ont rempli au moins une fiche-patiente.

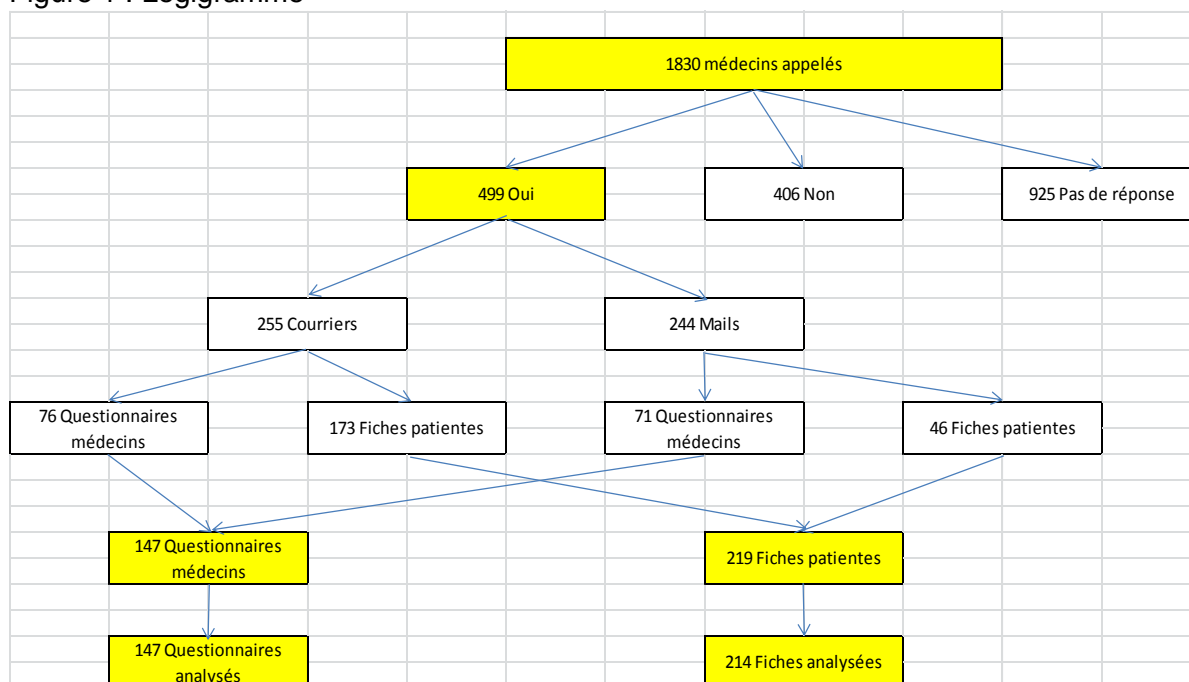
Au total, 219 fiches-patientes ont été reçues, remplies par 31% des médecins.

Pour certains appels, la raison du refus de participer à ce travail a pu être relevée (tableau I).

Tableau I : Explications données par les médecins pour leur refus d'être inclus

Pas de justification	27%
Manque de temps	23%
Médecine orientée non généraliste	19%
Ne fait pas de gynécologie	20%
Pré-retraite	5%
Pas intéressé par sujet	2%
Ne répond pas aux thèses	2%
Médecin en arrêt maladie	1%
Médecin de > 80 ans	<1%
Médecin décédé	<1%
Médecin non voyant	<1%

Figure 1 : Logigramme



Les effectifs, ville par ville, sont disponibles en annexe (annexe 3).

## II. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES-MÉDECINS

Les 147 questionnaires-médecins reçus ont été analysés.

Les effectifs de l'étude n'ont pas permis de mettre en évidence de différences significatives entre les pratiques des médecins généralistes des trois villes étudiées. Les tableaux décrivant les résultats ville par ville sont consultables en annexe (annexe 3).

### Profil

#### 1) Âge

L'âge moyen des médecins est de 53,09 ans (écart-type = +/- 10,73).

La médiane des âges est de 56 ans.

Le plus jeune a 27 ans et les plus âgés ont 69 ans.

#### 2) Lieu d'exercice

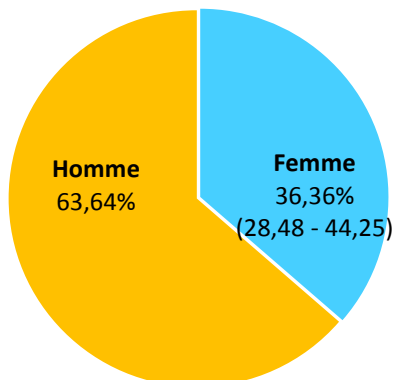
Tableau II : Effectifs (n = 147) et pourcentages (%) du nombre de médecins inclus par ville d'exercice

	Effectif	Pourcentage
<b>Paris</b>	102	69,39
<b>Bordeaux</b>	28	19,05
<b>Angoulême</b>	17	11,56

Les effectifs par arrondissement de Paris sont disponibles en annexe (annexe 3).

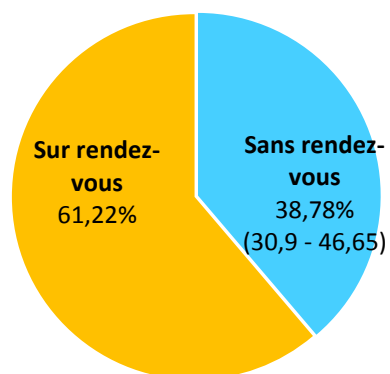
### 3) Sexe

Figure 2 : Répartition des médecins (n = 143) selon leur sexe, en pourcentage (IC 95%)



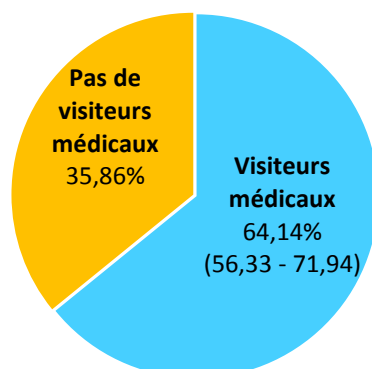
### 4) Consultations sur rendez-vous / sans rendez-vous > 50%

Figure 3 : Répartition des médecins inclus (n = 147) selon leur mode d'exercice, sur rendez-vous ou sans rendez-vous à plus de 50% de leur temps de travail, en pourcentage (IC 95%)



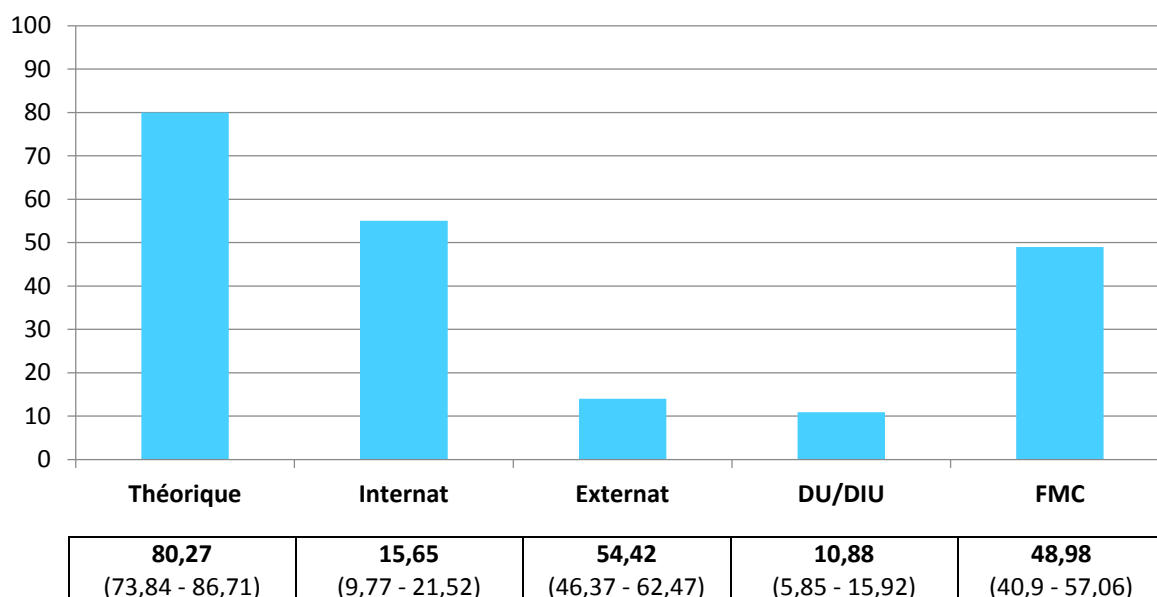
### 5) Reçoit ou non des visiteurs médicaux

Figure 4 : Répartition des médecins (n = 145) selon qu'ils reçoivent ou non des visiteurs médicaux, en pourcentage (IC 95%)



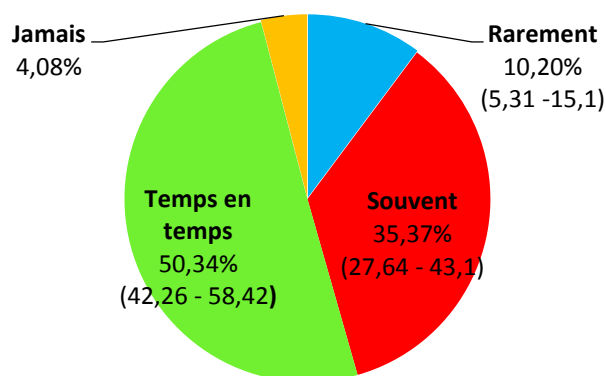
## 6) Formation en gynécologie

Figure 5 : Répartition des médecins inclus (n = 147) selon la formation en gynécologie qu'ils ont reçue, en pourcentage (IC 95%)



## 7) Fréquence de la primo-prescription de contraception

Figure 6 : Répartition des médecins généralistes inclus (n = 147) selon leur fréquence de primo-prescription de contraception, en pourcentage (intervalle de confiance 95%)

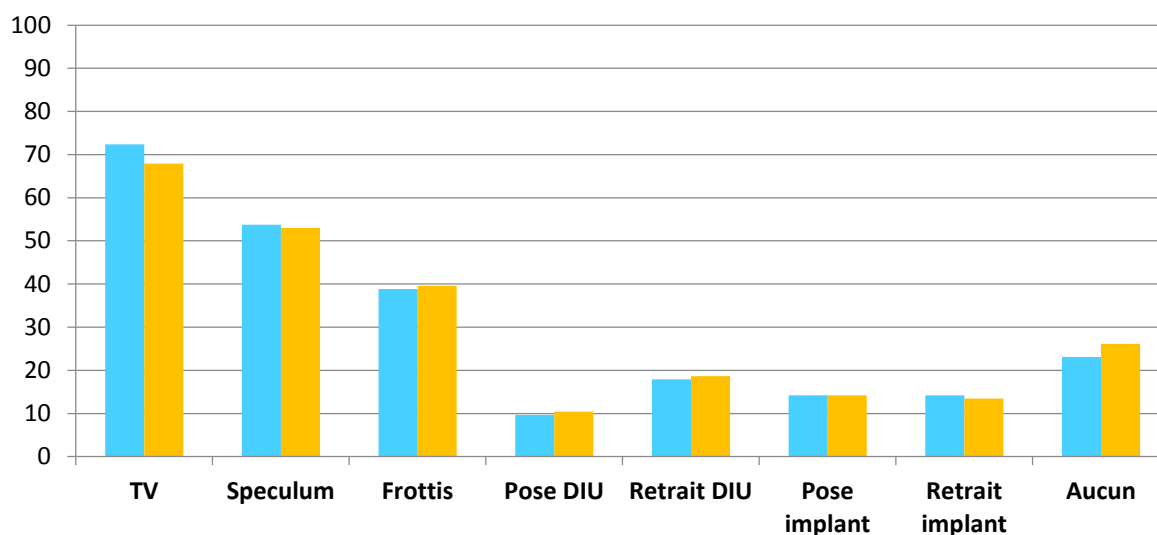


Suite à cette question, les médecins ayant répondu « jamais » ont donc cessé de remplir le questionnaire. Les effectifs passent à 98 questionnaires pour Paris, et 26 pour Bordeaux soit une population de 141 médecins généralistes étudiée.

# Pratique de la prescription de contraception avant et après la polémique

## 1) Actes gynécologiques pratiqués

Figure 7 : Évolution de la pratique d'actes gynécologiques par les médecins généralistes avant/après la polémique (n = 134), en pourcentage (IC 95%)

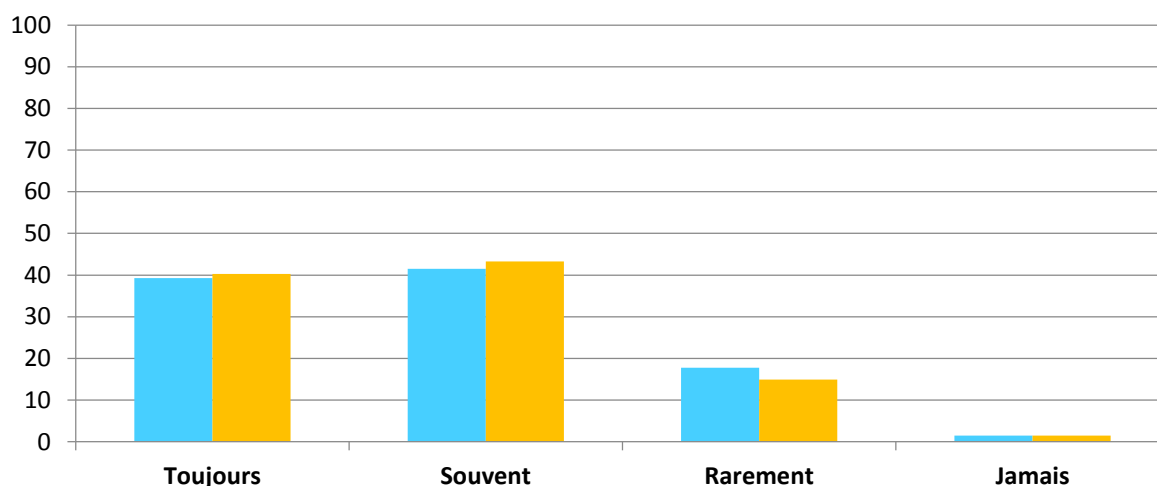


<b>Avant</b>	<b>72,39</b> (64,82 - 79,96)	<b>53,73</b> (45,29 - 62,17)	<b>38,81</b> (30,55 - 47,06)	<b>9,70</b> (4,69 - 14,71)	<b>17,91</b> (11,42 - 24,4)	<b>14,18</b> (8,27 - 20,09)	<b>14,18</b> (8,27 - 20,09)	<b>23,13</b> (15,99 - 30,27)
<b>Après</b>	<b>67,91</b> (60,01 - 75,81)	<b>52,99</b> (44,53 - 61,44)	<b>39,55</b> (31,27 - 47,83)	<b>10,45</b> (5,27 - 15,63)	<b>18,66</b> (12,06 - 25,25)	<b>14,18</b> (8,27 - 20,09)	<b>13,43</b> (7,66 - 19,21)	<b>26,12</b> (18,68 - 33,56)

14 médecins sur 133 soit 10,53% (IC 95% : 5,31 - 15,74) ont modifié leur pratique après la polémique concernant les actes de gynécologie réalisés en cabinet.

## 2) Vérification de la contraception lors de la consultation

Figure 8 : Évolution de l'acte de vérifier la contraception des patientes lors de toute consultation, avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)



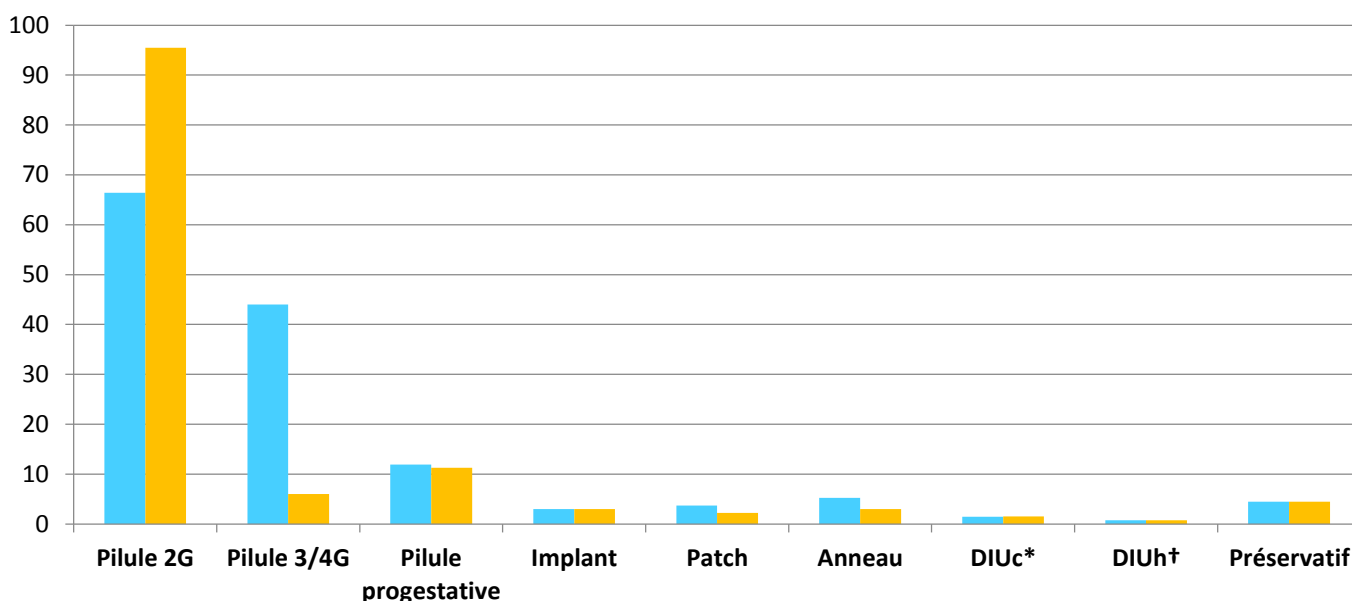
<b>Avant n = 135</b>	<b>39,26</b> (31,02 - 47,5)	<b>41,48</b> (33,17 - 49,79)	<b>17,78</b> (11,33 - 24,23)	<b>1,48</b>
<b>Après n = 134</b>	<b>40,30</b> (31,99 - 48,6)	<b>43,28</b> (34,89 - 51,67)	<b>14,93</b> (8,89 - 20,96)	<b>1,49</b>

4 médecins sur 134, soit 2,99%, vérifient plus souvent la contraception de leurs patientes lors de toute consultation suite à la polémique.

### 3) Méthode contraceptive la plus prescrite

Les résultats de cette question ne sont pas en rapport avec l'intitulé exact. En effet la question était « Quelle méthode contraceptive prescrivez-vous le plus ? » au singulier et les médecins ont répondu plusieurs items. Ceci explique que le total des réponses est supérieur au nombre de questionnaires analysés.

Figure 9 : Évolution de la contraception la plus fréquemment prescrite par les médecins généralistes, avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)



<b>Avant n = 134</b>	<b>66,42</b> (58,42 - 74,41)	<b>44,03</b> (35,62 - 52,44)	<b>11,94</b> (6,45 - 17,43)	<b>2,99</b>	<b>3,73</b>	<b>5,22</b>	<b>1,49</b>	<b>0,75</b>	<b>4,48</b>
<b>Après n = 133</b>	<b>95,49</b>	<b>6,02</b>	<b>11,28</b> (5,9 - 16,65)	<b>3,01</b>	<b>2,26</b>	<b>3,01</b>	<b>1,50</b>	<b>0,75</b>	<b>4,51</b>

\*DIUc : DIU au cuivre

†DIUh : DIU hormonal

51 médecins sur 133, soit 38,35% (IC 95% : 30,08 - 46,61), ont changé de méthode contraceptive la plus fréquemment prescrite suite à la polémique.

Notamment 51 médecins sur 59, soit 86,44%, ont arrêté de prescrire des pilules de 3/4G pour un autre type de contraceptif.

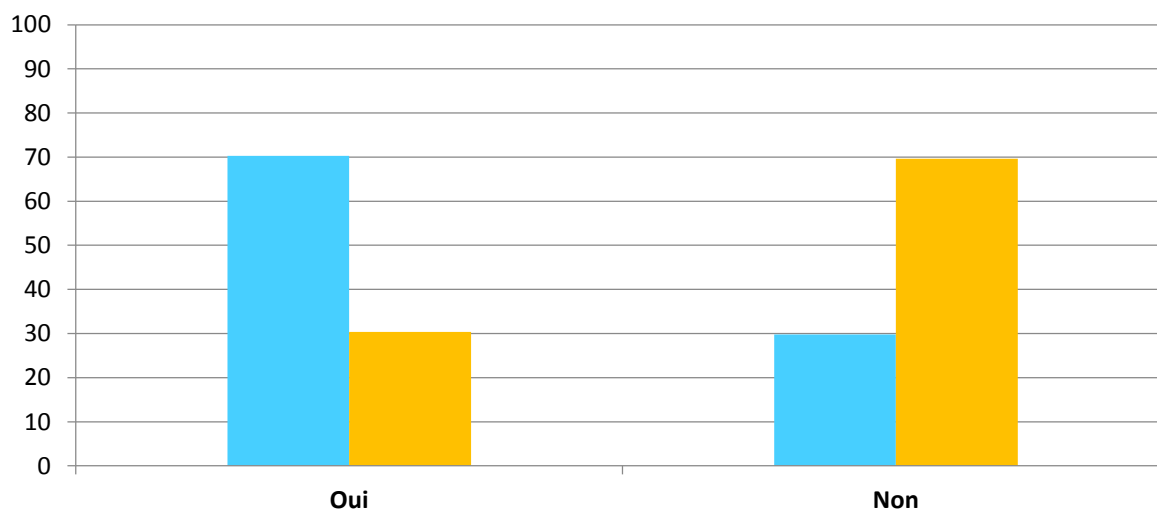
Il y a une évolution significative ( $p < 0,0001$ ) du nombre de médecins choisissant la pilule de 2G comme méthode la plus prescrite.

La diminution du nombre de médecins prescrivant le plus souvent une COP de 3/4G est significative ( $p < 0,0001$ ).

#### 4) Réalisation de primo-prescriptions de COP de 3/4G

Il est à noter que 11 médecins ont coché des réponses à la fois dans l'encart « oui » et dans l'encart « non » à cette question, avant la polémique, et 14 médecins après. Pour l'analyse statistique ces réponses ont été cotées comme « pas de réponse ».

Figure 10 : Évolution de la réalisation d'initiations de COP de 3/4G, avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)



<b>Avant n = 121</b>	<b>70,25</b> (62,10 - 78,39)	<b>29,75</b>
<b>Après n = 102</b>	<b>30,39</b> (21,47 - 39,32)	<b>69,61</b>

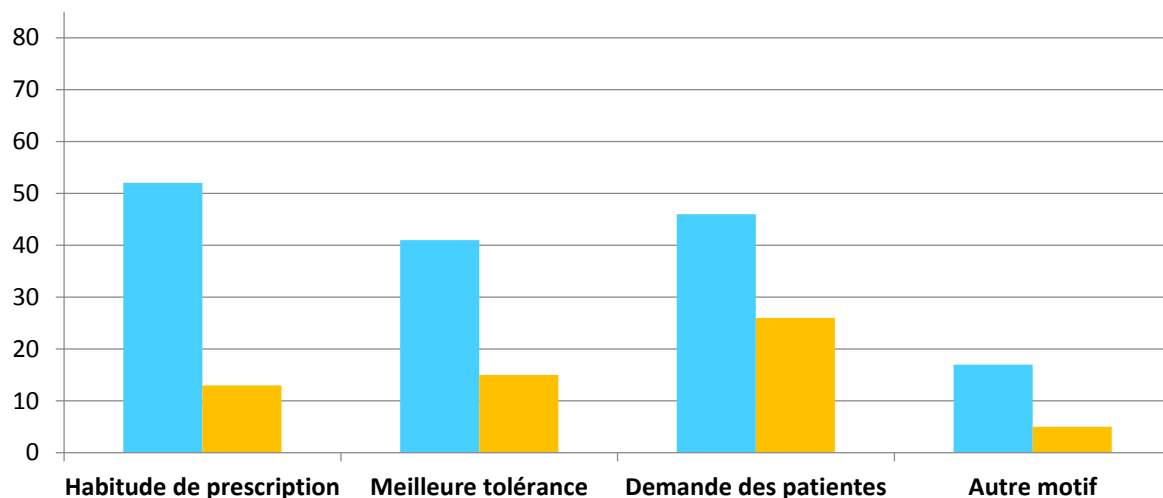
34 médecins sur 97, soit 35,05% (IC 95% : 25,56 - 44,55), ont arrêté de faire des primo-prescriptions de pilules de 3/4G suite à la polémique.

Il y a un lien significatif entre visite médicale des laboratoires et prescription de COP de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention ( $p < 0,01$ ). 73,91% des médecins qui ne reçoivent pas de visiteurs médicaux ne prescrivent pas de COP de 3/4G pour 45,98% de ceux qui en reçoivent.



### a. Pourquoi faites-vous des primo-prescriptions de pilules 3/4G ?

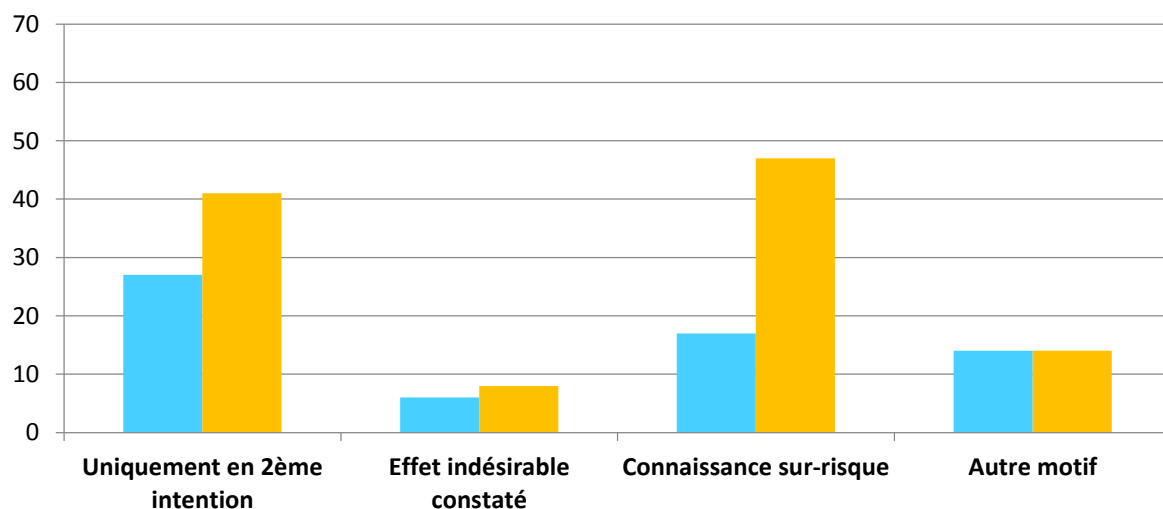
Figure 11 : Effectifs pour chaque motif de prescription de pilules de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention, avant/après la polémique



<b>Avant n = 85</b>	52	41	46	17
<b>Après n = 31</b>	13	15	26	5

### b. Pourquoi ne faites-vous pas de primo-prescription de pilules 3/4G ?

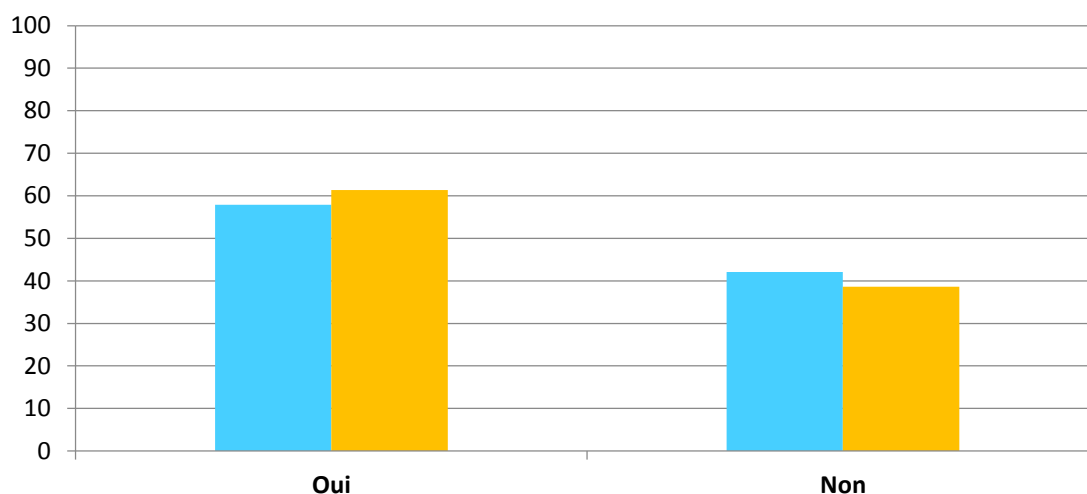
Figure 12 : Effectifs pour chaque motif de non-prescription de pilules de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention, avant/après la polémique



<b>Avant n = 36</b>	27	6	17	14
<b>Après n = 71</b>	41	8	47	14

## 5) Consultation de primo-prescription dédiée à ce motif

Figure 13 : Proportion de médecins généralistes réalisant des primo-prescriptions de contraception lors d'une consultation dédiée à ce motif, avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)

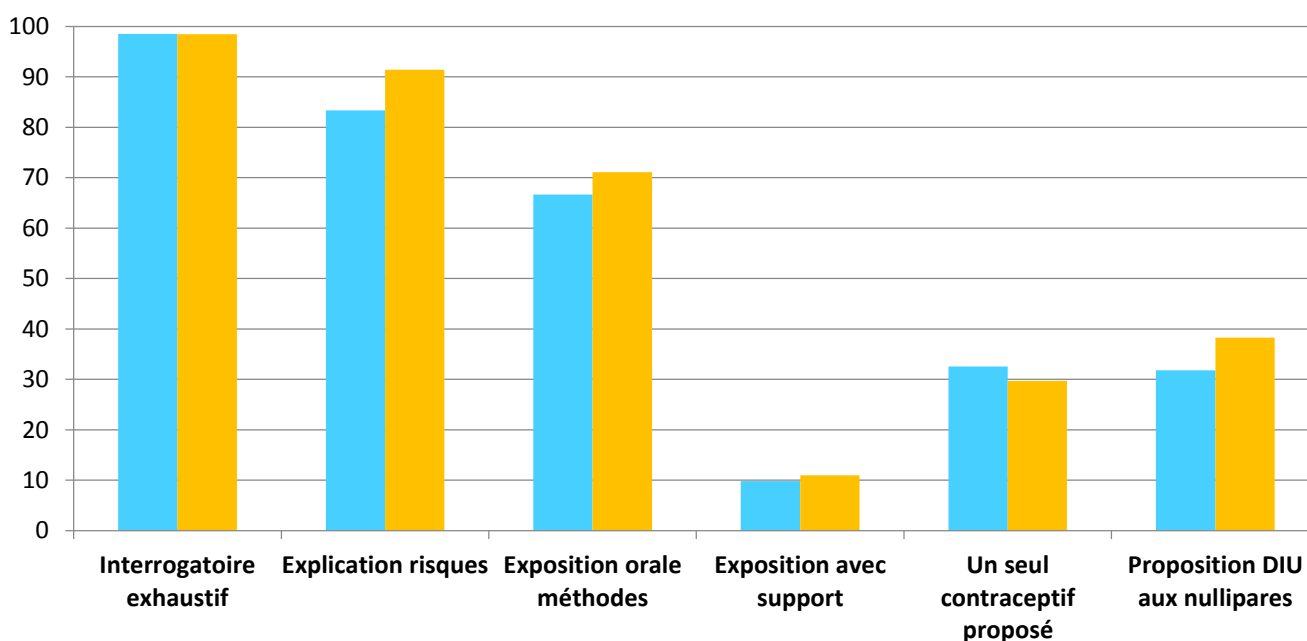


<b>Avant n = 133</b>	<b>57,89</b> (49,50 - 66,29)	<b>42,11</b>
<b>Après n = 132</b>	<b>61,36</b> (53,06 - 69,67)	<b>38,64</b>

5 médecins sur 132, soit 3,79%, font des consultations dédiées à la contraception suite à la polémique alors qu'ils ne le faisaient pas avant.

## 6) Contenu de la consultation de primo-prescription

Figure 14 : Évolution du contenu de la consultation de primo-prescription de contraception (n = 132) , avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)



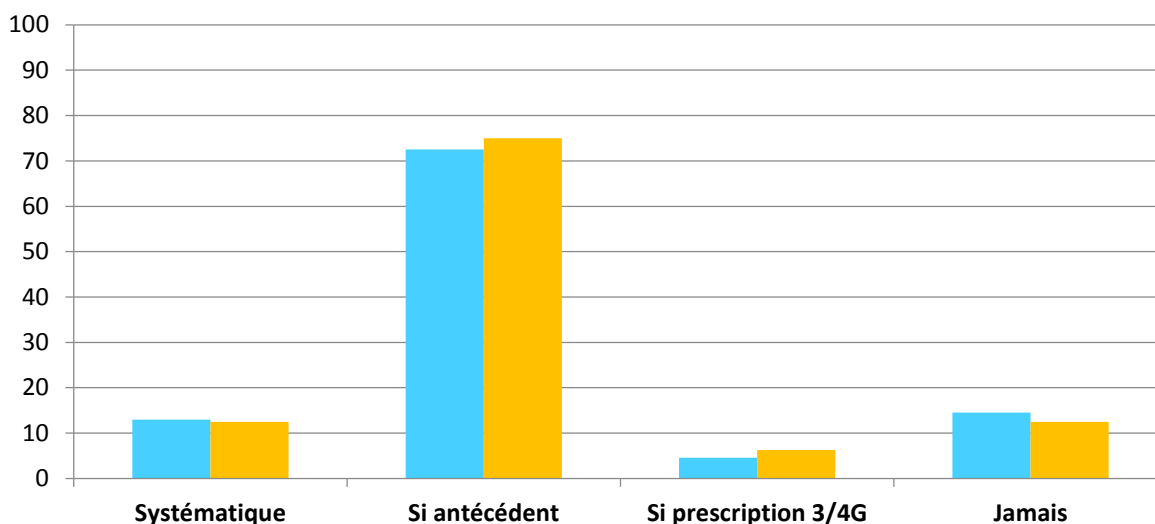
<b>Avant</b>	<b>98,48</b>	<b>83,33</b> (76,98 – 89,69)	<b>66,67</b> (58,62 – 74,71)	<b>9,85</b> (4,77 – 14,93)	<b>32,58</b> (24,58 – 40,57)	<b>31,82</b> (23,87 – 39,76)
<b>Après</b>	<b>98,44</b>	<b>91,41</b>	<b>71,09</b> (63,24 – 78,95)	<b>10,94</b> (5,53 – 16,34)	<b>29,69</b> (21,77 – 37,6)	<b>38,28</b> (29,86 – 46,7)

22 médecins sur 128, soit 17,19% (IC 95% : 10,65 – 23,72), ont modifié leur consultation de primo-prescription de contraception suite à la polémique.

L'évolution de l'explication des risques est significative ( $p = 0,006$ ) ainsi que l'augmentation de la proposition d'un DIU aux nullipares avec ( $p < 0,05$ ).

## 7) Prescription d'un bilan de thrombophilie

Figure 15 : Évolution des indications de prescription d'un bilan de thrombophilie avant une primo-prescription de contraception, avant/après la polémique, en pourcentage (IC 95%)

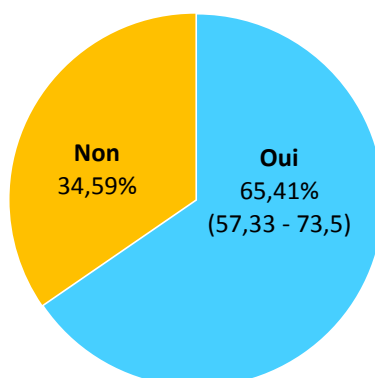


<b>Avant</b> n = 131	<b>12,98</b> (7,22 – 18,73)	<b>72,52</b> (64,87 - 80,16)	<b>4,58</b>	<b>14,50</b> (8,47 - 20,53)
<b>Après</b> n = 128	<b>12,50</b> (6,77 – 18,23)	<b>75,00</b> (67,5 - 82,5)	<b>6,25</b>	<b>12,50</b> (6,77 - 18,23)

9 médecins sur 126, soit 7,14%, prescrivent plus souvent des bilans de thrombophilie, notamment si antécédent ou si prescription de 3G, qu'avant la polémique.

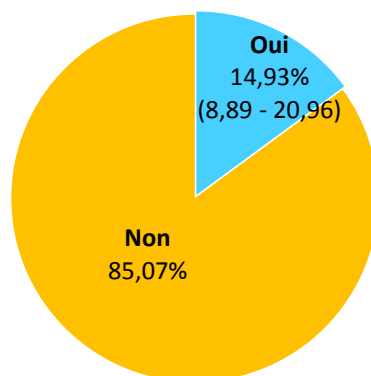
## 8) Arrêt de la primo-prescription de toute contraception

Figure 16 : Proportion des médecins généralistes (n = 133) ayant arrêté, ou non, d'initier toute contraception suite à la polémique, en pourcentage (IC 95%)



## 9) Réalisation d'une formation sur la contraception

Figure 17 : Proportion de médecins généralistes (n = 134) ayant fait ou voulant faire une formation sur la contraception, ou non, suite à la polémique, en pourcentage (IC 95%)

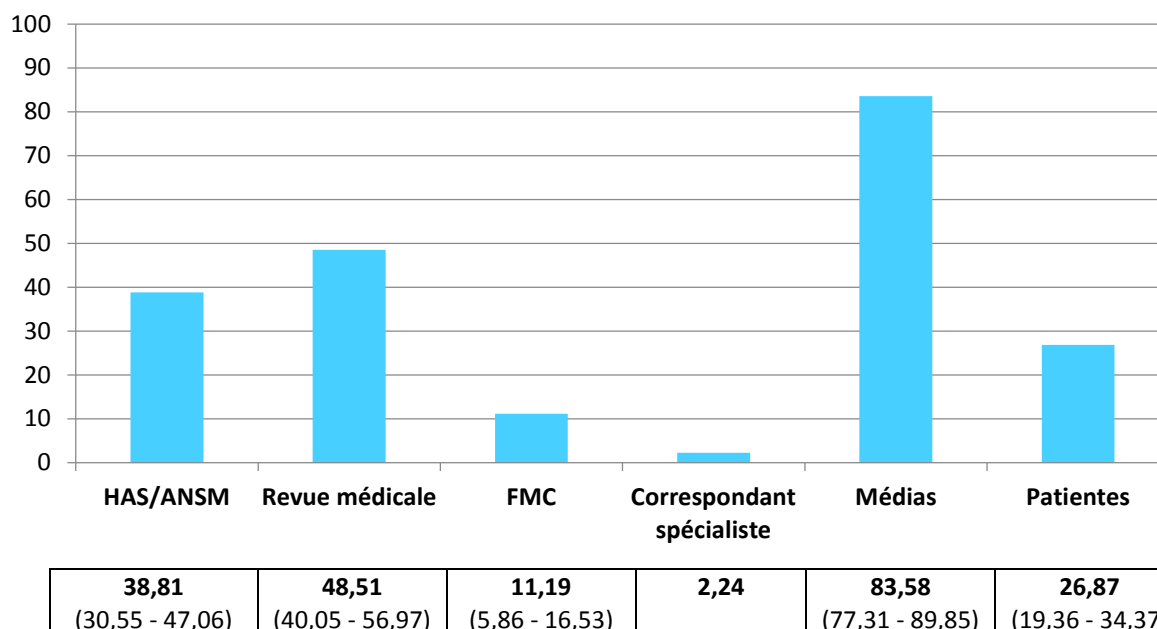


## A propos de la polémique

### 1) Source ayant fait connaître la polémique au médecin

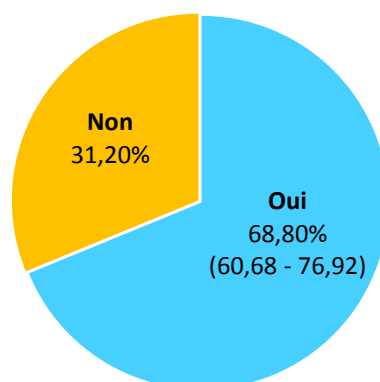
Cette question ne devait amener qu'une seule réponse mais la plupart des médecins ont coché plusieurs items ce qui explique que le nombre total de réponses est supérieur au nombre de répondants.

Figure 18 : Sources par lesquelles les médecins généralistes (n = 134) ont pris connaissance de la polémique sur les pilules de 3/4G, en pourcentage (IC 95%)



## 2) Connaissance des points d'information ANSM et HAS de 2012

Figure 19 : Proportion de médecins généralistes (n = 125) ayant connaissance, ou non, des points d'information de l'ANSM et de la HAS de 2012, en pourcentage (IC 95%)



### Commentaires libres

Les commentaires effectués par les médecins généralistes sont disponibles en annexe (annexe 3).

## III. ANALYSE DES FICHES-PATIENTES

### Nombres de fiches analysées

Tableau III : Effectifs des fiches patientes reçues

	Courrier	Internet	Non exploitable	Exclue	Nombre de fiches analysées
Paris	72	43	3	1*	111
Bordeaux	46	3	1	0	48
Angoulême	55	0	0	0	55
Total	173	46	4	1*	214

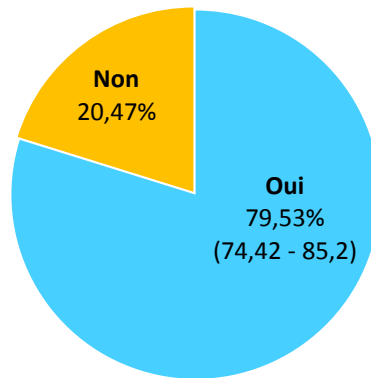
\* exclue car ne correspondait pas aux critères d'inclusion

Nous allons exposer ci-après les résultats du total des fiches-patientes. Le détail des résultats ville par ville est disponible en annexe (annexe 3).

## Caractéristiques de la patiente

### 1) Êtes-vous son médecin traitant ?

Figure 20 : Proportion de cas où le médecin ayant rempli la fiche-patiente était, ou non, le médecin traitant de la patiente (n = 213), en pourcentage (IC 95%)



### 2) Quel âge a-t-elle ?

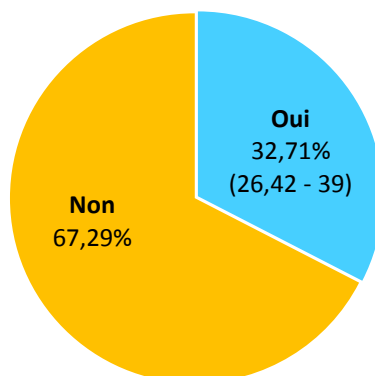
L'âge moyen des patientes incluses était de 28,1 ans (écart-type = +/- 6,8).

L'âge médian était de 27 ans.

L'âge minimum était de 14 ans et maximum de 52 ans.

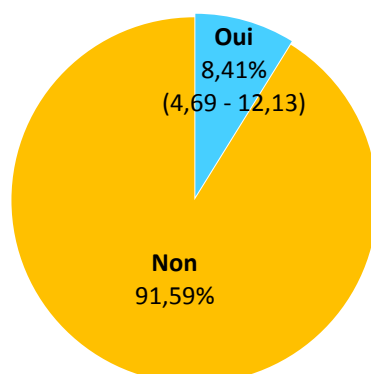
### 3) A-t-elle des enfants ?

Figure 21 : Proportion de patientes (n = 214) ayant, ou non, au moins un enfant, en pourcentage (IC 95%)



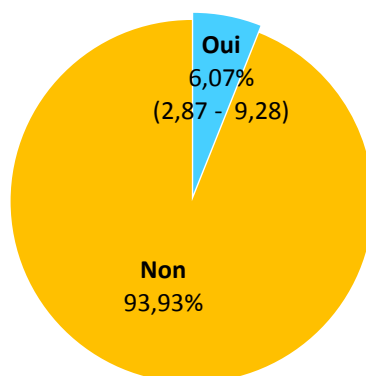
#### 4) A-t-elle des facteurs de risque cardio-vasculaire ?

Figure 22 : Proportion de femmes (n = 214) ayant, ou non, des facteurs de risque cardio-vasculaire, en pourcentage (IC 95%)



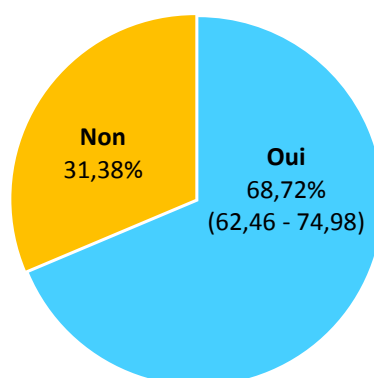
#### 5) A-t-elle des antécédents personnels ou familiaux de thrombo-embolie veineuse ?

Figure 23 : Proportion de patientes (n = 214) ayant, ou non, des antécédents thrombo-emboliques veineux, en pourcentage (IC 95%)



#### 6) Ces données étaient-elles notées dans votre dossier ?

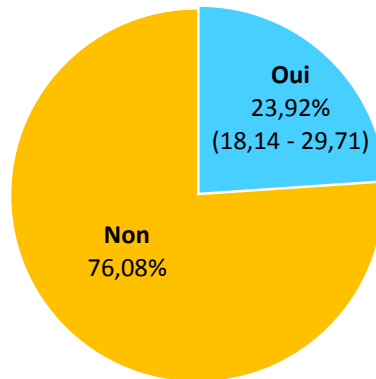
Figure 24 : Proportion de dossiers dans lesquels les informations demandées étaient inscrites (n = 211), en pourcentage (IC 95%)



## Sa contraception

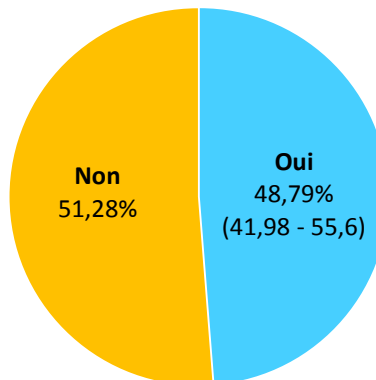
### 1) A-t-elle arrêté spontanément sa pilule ?

Figure 25 : Pourcentages (IC 95%) de patientes (n = 209) ayant arrêté, ou non, spontanément leur pilule suite à la polémique



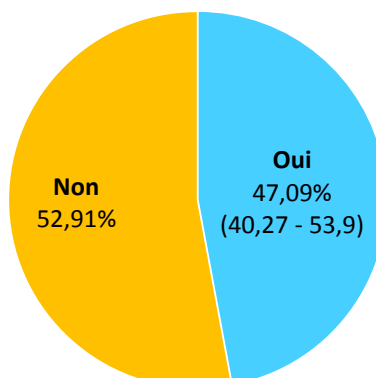
### 2) Veut-elle changer de contraception ?

Figure 26 : Proportion de patientes (n = 207) voulant, ou non, changer de contraception suite à la polémique, en pourcentage (IC 95%)



### 3) Pense-t-elle courir un risque avec sa pilule ?

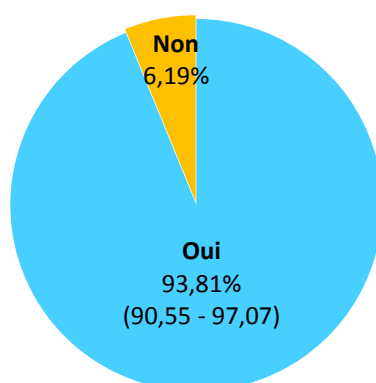
Figure 27 : Proportion de patientes (n = 206) pensant, ou non, courir un risque avec leur contraception, en pourcentage (intervalle de confiance 95%)





#### 4) A-t-elle connaissance de la polémique sur les 3/4G ?

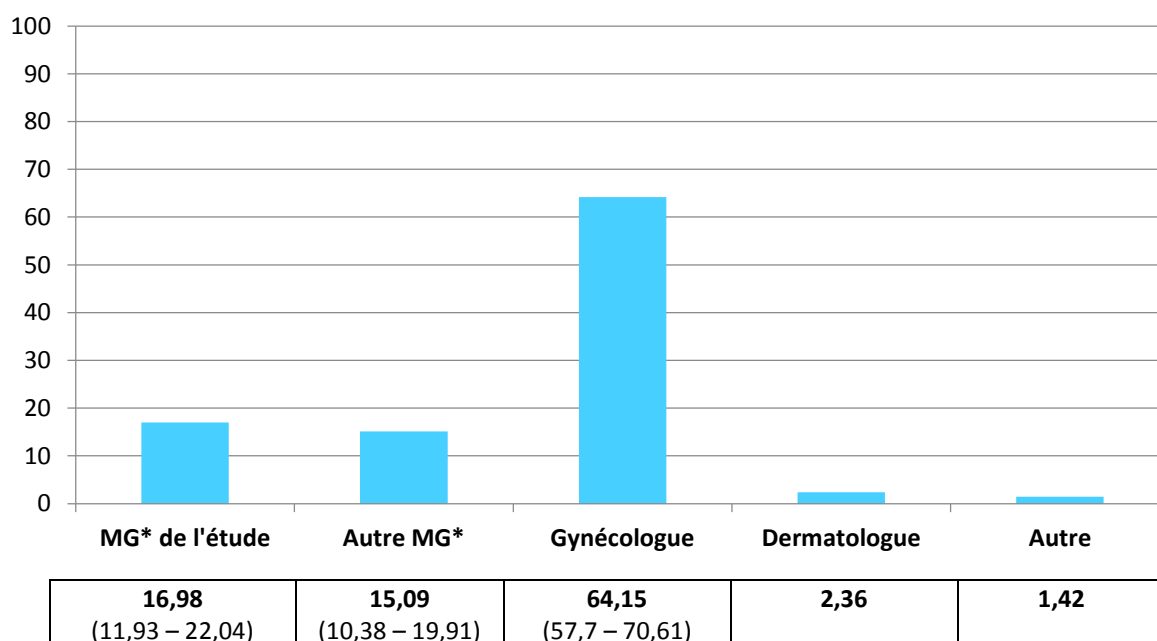
Figure 28 : Pourcentages (IC 95%) de patientes (n = 210) connaissant, ou non, la polémique sur les COP de 3/4G



### *Primo-prescripteur de sa contraception*

#### 1) Qui est le primo-prescripteur de sa contraception ?

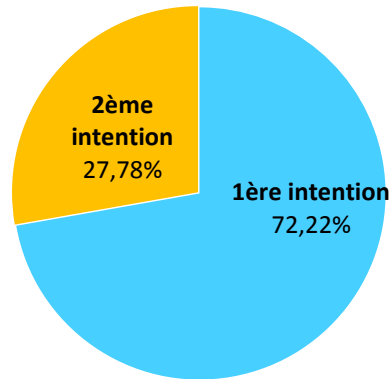
Figure 29 : Spécialité du primo-prescripteur de la COP de 3/4G en cours d'utilisation chez les patientes (n = 212), en pourcentage (IC 95%)



\* MG = médecin généraliste

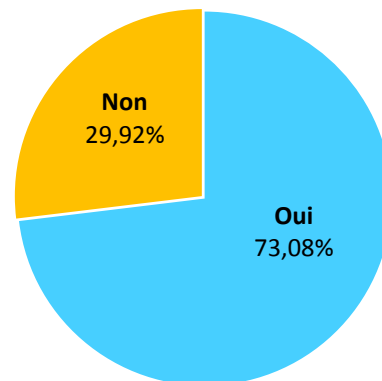
## 2) Si c'est vous-même, l'aviez-vous prescrite en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention ?

Figure 30 : Pourcentages de prescriptions de COP de 3/4G réalisées en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention, pour les patientes auxquelles la contraception a été prescrite par les médecins généralistes de l'étude (n = 36)



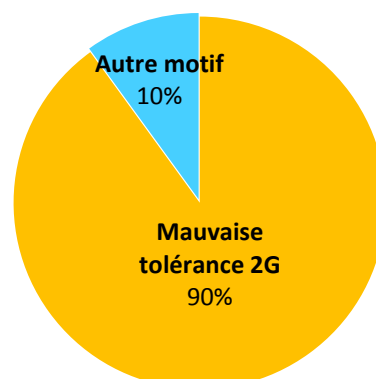
## 3) Si vous l'aviez prescrite en 1<sup>ère</sup> intention, en aviez-vous exposé les risques ?

Figure 31 : Pourcentages de patientes auxquelles le médecin généraliste ayant rempli la fiche avait exposé les risques de la COP de 3/4G lorsqu'il l'avait prescrite en 1<sup>ère</sup> intention (n = 26)



## 4) Si vous l'aviez prescrite en 2<sup>ème</sup> intention, pour quel motif ?

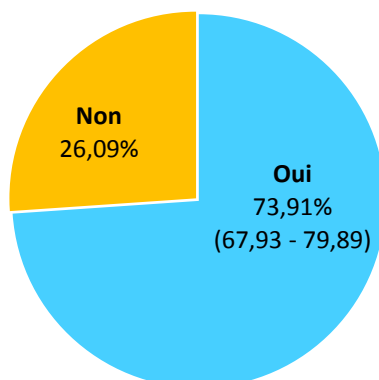
Figure 32 : Pourcentages de patientes auxquelles le médecin généraliste ayant rempli la fiche avait prescrit la COP de 3/4G en 2<sup>ème</sup> intention (n = 10) car la première contraception prescrite avait été mal tolérée ou pour un autre motif



## Quelle attitude adoptez-vous ?

### 1) Lui conseillez-vous de changer de contraception ?

Figure 33 : Pourcentages (IC 95%) de patientes (n = 207) auxquelles les médecins généralistes de l'étude conseillent, ou non, de changer de contraception



Des médecins ont répondu qu'ils expliquaient les différentes méthodes et qu'ils proposaient une méthode préférentiellement, ou non, même s'ils avaient coché qu'ils ne conseillaient pas de changer de contraception. Afin d'avoir des résultats plus pertinents, nous avons calculé les pourcentages d'explication des méthodes et de proposition préférentielle en fonction de la réponse spécifiquement « oui » à la question du conseil de changement.

Les résultats totaux sont disponibles en annexe (annexe 3).

### *Si oui, vous lui conseillez de changer de contraception :*

#### a. Lui expliquez-vous les différents moyens de contraception et la laissez-vous choisir ? À l'aide d'un support ?

Figure 34 : Pourcentages (IC 95%) de patientes (n = 146) auxquelles les médecins généralistes expliquent les différents moyens et laissent choisir, ou non, leur contraception, s'ils leur conseillent d'en changer

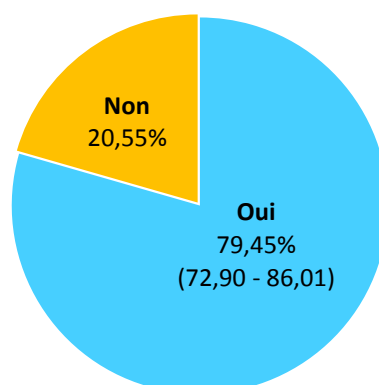
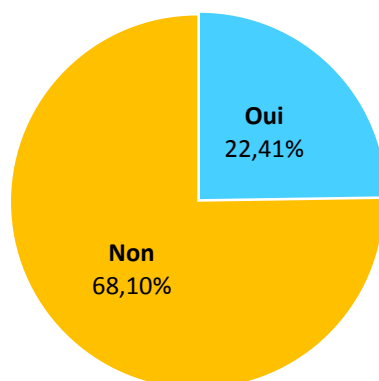


Figure 35 : Pourcentages de patientes (n = 116) auxquelles les médecins ont conseillé de changer de contraception et ont expliqué les différentes méthodes contraceptives à l'aide d'un support visuel, ou non



**b. Lui proposez-vous une méthode préférentiellement ? Si oui, laquelle ?**

Figure 36 : Pourcentages (intervalle de confiance 95%) de patientes (n = 137) auxquelles les médecins généralistes proposent une méthode contraceptive préférentiellement, s'ils leur ont conseillé de changer de contraception

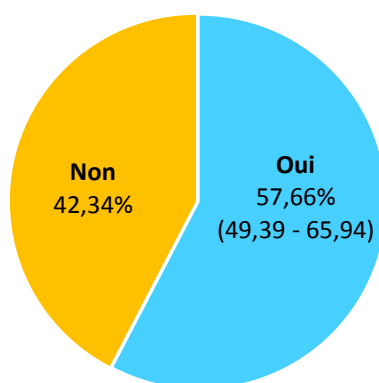
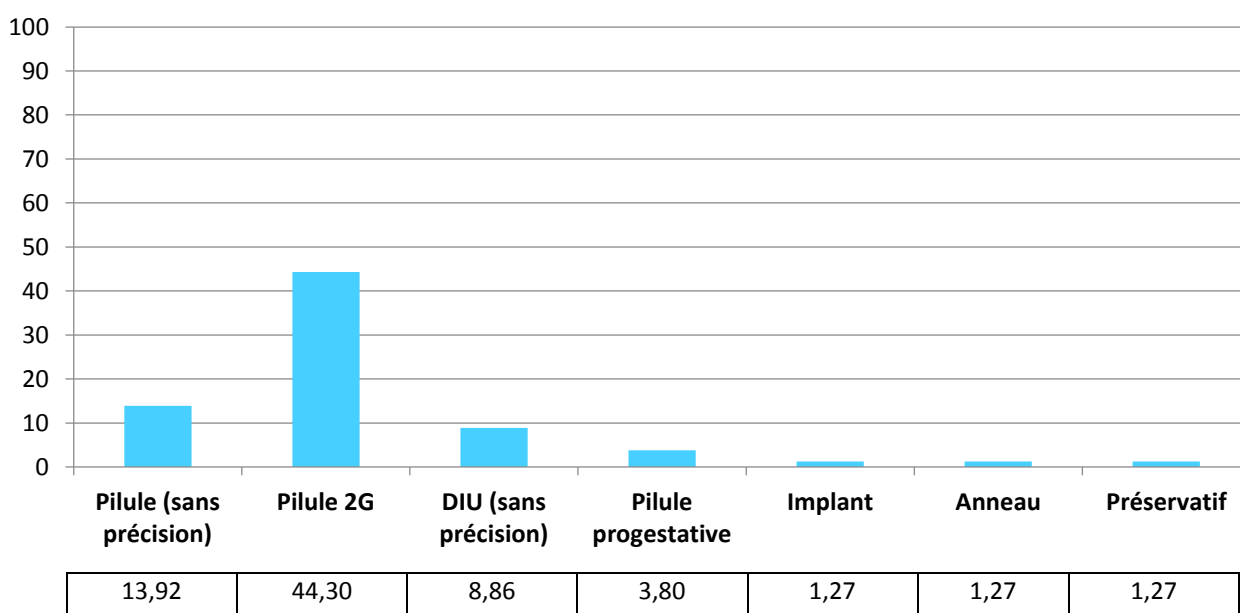
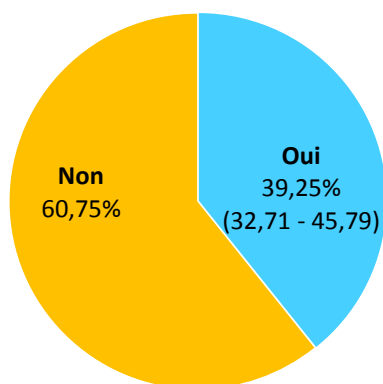


Figure 37 : Méthodes contraceptives proposées préférentiellement par les médecins généralistes à leurs patientes (n = 59), en pourcentage, s'ils leur ont conseillé d'en changer



## 2) Renouvelez-vous ou laissez-vous poursuivre sa prescription de 3/4G ?

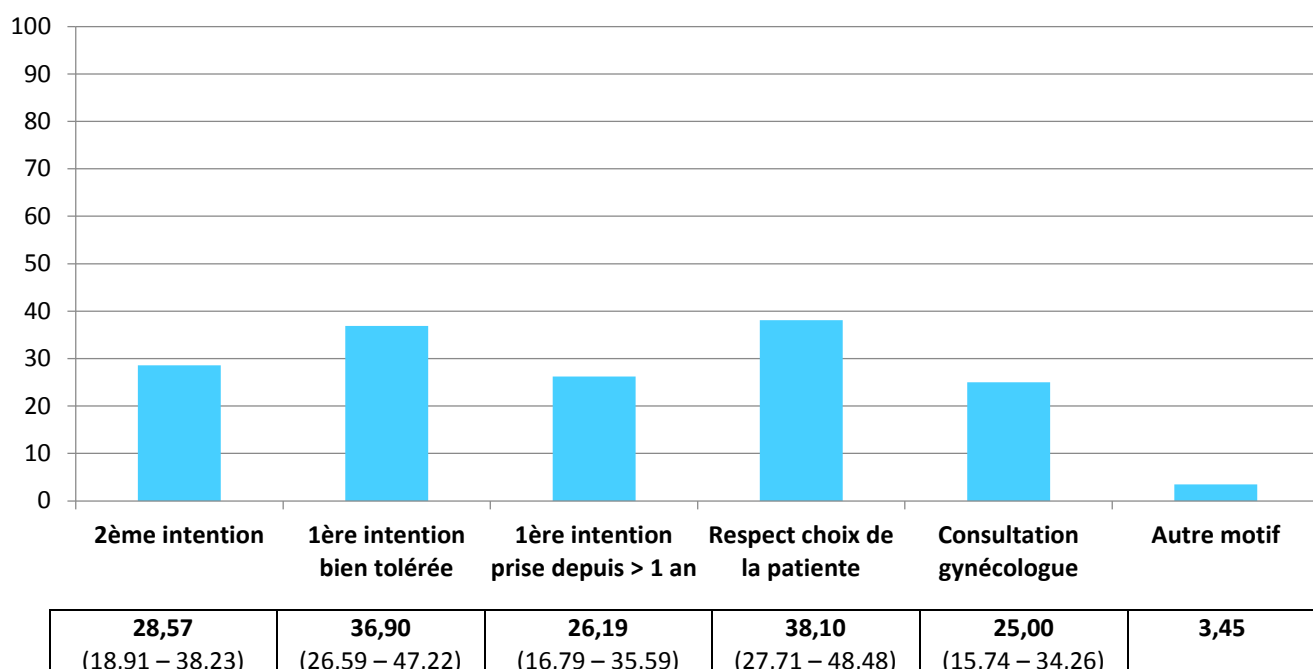
Figure 38 : Pourcentages (IC 95%) de patientes (n = 214) chez lesquelles les médecins généralistes renouvellent ou laissent poursuivre la prescription de COP de 3/4G en cours



### a. Pourquoi renouvelez-vous ou laissez-vous poursuivre sa prescription de pilule 3/4G ?

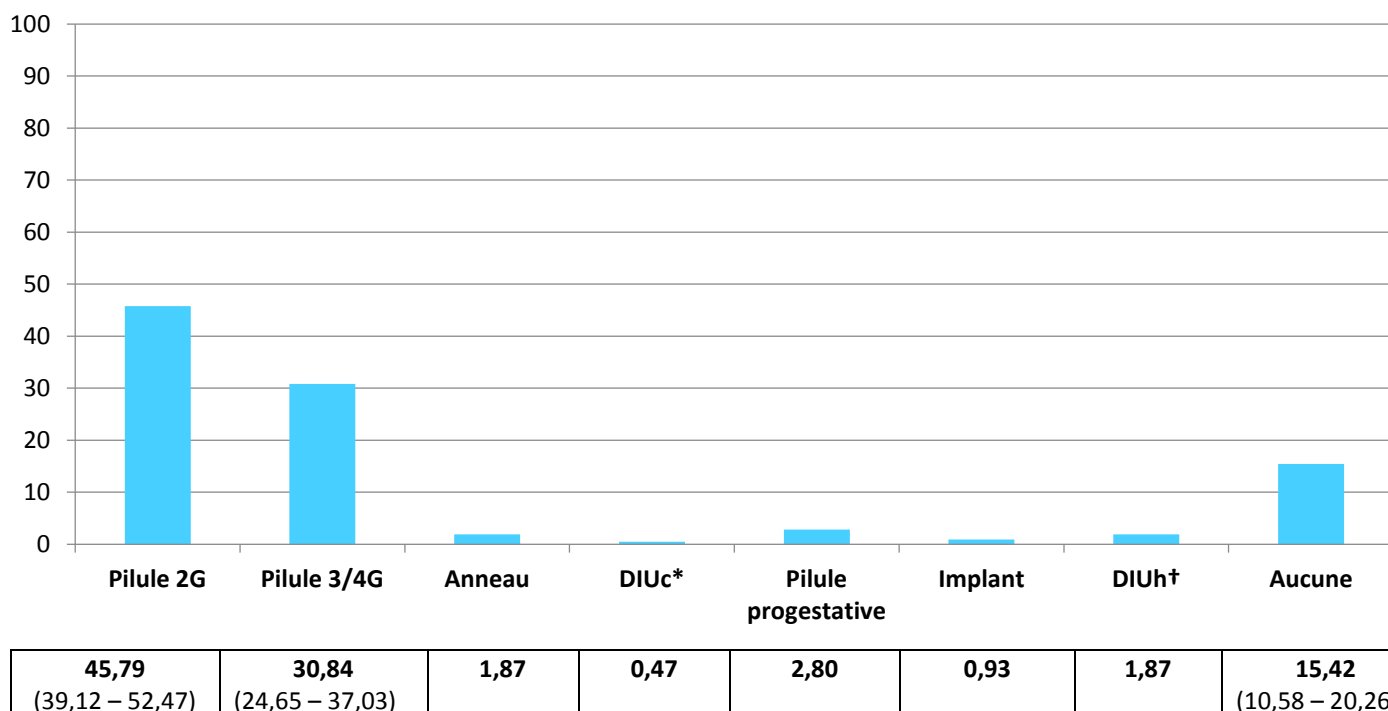
Il était possible de choisir plusieurs réponses à cette question.

Figure 39 : Pourcentages (IC 95%) des motifs justifiant le renouvellement ou la poursuite de la prescription en cours de COP de 3/4G chez les patientes concernées (n = 84)



### 3) Quelle est votre prescription de contraception à la fin de la consultation ?

Figure 40 : Pourcentages (IC 95%) de prescriptions, pour chaque méthode contraceptive, réalisées à la fin des consultations (n = 214)



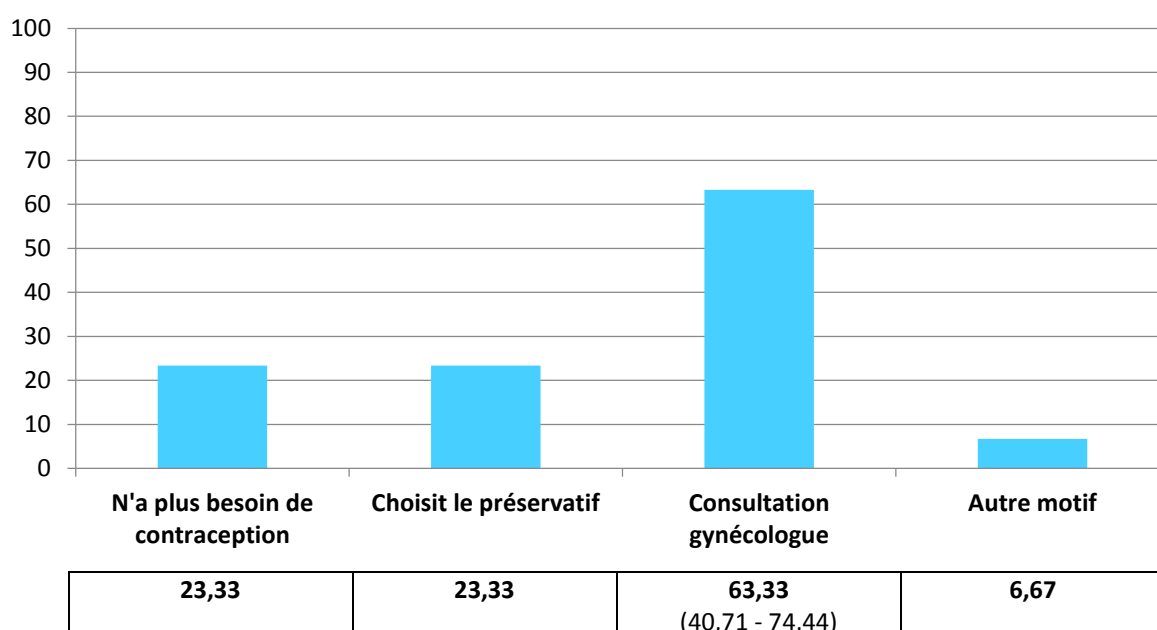
\*DIUc : DIU au cuivre

†DIUh : DIU hormonal

#### a. Si vous ne prescrivez aucune contraception, pourquoi ?

Plusieurs réponses étaient possibles à cette question.

Figure 41 : Pourcentages (intervalle de confiance 95%) de chaque motif expliquant qu'aucune contraception n'ait été prescrite à la fin de la consultation (n = 30)



## IV. ANALYSES CROISÉES

Nous avons effectué une analyse afin de tenter de mettre en évidence un lien statistiquement significatif, selon un test de Khi-Deux, entre des items pertinents de nos questionnaires.

L'hypothèse H0 était l'absence de lien et l'hypothèse H1 la présence d'un lien.

Le risque d'erreur alpha de 5% a été choisi.

### 1) Concernant la proposition de changement de contraception

Il n'y pas de lien statistiquement significatif entre la proposition de changement de contraception par le médecin généraliste et :

- la spécialité du primo-prescripteur de la COP de 3/4G ;
- le fait que la COP de 3/4G ait été prescrite en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention ;
- la connaissance, ou non, de la polémique par la patiente ;
- le fait que le médecin ayant rempli la fiche soit le médecin traitant de la patiente ou non.

Le conseil de changement est significativement lié à l'explication des différentes méthodes afin de laisser le choix ( $p < 0,025$ ) et à la proposition d'une méthode préférentielle ( $p < 0,01$ ).

### 2) Concernant le renouvellement ou la poursuite de la prescription de 3/4G en cours

Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le renouvellement de la COP de 3/4G en cours et :

- la spécialité du primo-prescripteur de cette contraception ;
- la connaissance de la polémique par la patiente ;
- le fait que le médecin ayant rempli la fiche soit le médecin traitant de la patiente ;
- des antécédents d'ATEV ou des facteurs de risque cardio-vasculaire chez la patiente ;
- l'âge de la patiente (plus ou moins de 35 ans).

### 3) Evolution de la contraception en fonction de l'âge

Il n'y a pas de lien significatif entre l'âge de la patiente (plus ou moins de 35 ans) et :

- le fait de penser courir un risque avec sa contraception ;
- le conseil de changement de contraception par le médecin ayant rempli la fiche ;
- la prescription finale d'une COP de 3/4G par rapport à une autre contraception.

Il y a un lien significatif entre l'âge de la patiente et l'explication des différentes méthodes ( $p < 0,01$ ), ainsi qu'avec la proposition d'une méthode préférentielle ( $p < 0,02$ ).

#### **4) Evolution de la contraception en fonction de la présence ou non de facteurs de risque artériel ou veineux ?**

Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le fait d'avoir ou non des facteurs de risque cardio-vasculaire ou des antécédents thrombo-emboliques et la prescription finale d'une COP de 3/4G plutôt qu'une autre contraception.

Il y a un lien significatif entre le fait d'avoir ou non des facteurs de risque artériel ou veineux et le fait que le médecin conseille ou non de changer de contraception ( $p < 0,05$ ).

#### **5) Concernant la volonté de la patiente de changer de contraception**

Il y a un lien significatif ( $p < 0,01$ ) entre la volonté de la patiente de changer ou non de contraception et :

- l'explication des méthodes et le choix laissé par le médecin ;
- la proposition ou non d'une méthode préférentiellement.

Il y a une corrélation statistiquement significative entre la volonté de la patiente de changer de contraception et le conseil de changement de contraception donné par le médecin ( $p < 0,001$ ).

#### **6) Comparaison entre les 3 villes étudiées**

Aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence en prenant comme variable deux villes entre elles ou la province versus Paris et :

- le renouvellement de la COP de 3/4G ou non ;
- la prescription finale d'une COP de 3/4G plutôt qu'une autre méthode ;
- la spécialité du primo-prescripteur de la COP de 3/4G en cours.

#### **7) Autres calculs**

Le calcul de l'adéquation entre la méthode alternative préférentiellement proposée et celle prescrite en fin de consultation n'a pu être réalisé en raison des effectifs.

Il y a un lien significatif ( $p < 0,01$ ) entre la proportion d'arrêt spontané de la 3/4G en cours et le fait que la patiente pense courir un risque avec celle-ci.

Il y a un lien significatif ( $p < 0,01$ ) entre le fait d'expliquer les différentes méthodes et de laisser choisir la patiente et le fait de proposer une méthode préférentielle ou non.



## **DISCUSSION**

# I. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Nous pouvons relever dans notre étude un biais de recrutement. En effet, lorsque nous avons appelé les médecins, ceux qui ont pris connaissance du sujet de ce travail et qui ne faisaient que peu de gynécologie ont refusé d'y participer. Notre population est donc constituée d'un ensemble de médecins généralistes qui ont une certaine activité en gynécologie. De plus, les médecins ne faisant pas de primo-prescriptions de contraception étaient exclus au moyen d'une des premières questions du questionnaire-médecin, afin de donner plus de fiabilité aux réponses suivantes.

Certaines questions ont été mal comprises par les médecins, ce qui a pu conduire à des réponses multiples là où une seule réponse était demandée, et entraîner un biais dans l'analyse des réponses.

Il existe un autre biais de réponse lié au type même de l'étude observationnelle fondée sur un questionnaire, car les médecins interrogés sur leur propre pratique répondent avec une part de subjectivité. Nous avons essayé de limiter ce biais par l'utilisation de la fiche-patiente qui permettait d'analyser l'action concrète du médecin.

La méthodologie de ce travail était complexe et a entraîné des difficultés dans la récolte des données. Nous pouvons ainsi signaler un biais en rapport avec la collecte des fiches-patientes. Les médecins nous ayant renvoyé un questionnaire-médecin ont inclus de 0 à 5 fiches-patientes chacun. Les pratiques analysées grâce à ces fiches-patientes proviennent donc d'un nombre plus restreint de médecins généralistes.

Les difficultés de recrutement de médecins généralistes, associées à un faible taux de réponses, nous ont conduits à effectuer un élargissement de la population cible. Cependant cette modification a apporté une force au travail en permettant d'augmenter le nombre de réponses et la représentativité de l'échantillon. Nous avons donc pu avoir une vision plus large des pratiques des médecins généralistes français, en comparant des villes avec des densités différentes de médecins généralistes et de gynécologues. La puissance de l'étude n'a permis d'obtenir que quelques résultats significatifs. Néanmoins, il faut noter que la plupart des calculs étaient à la limite de la signification statistique.

Une des qualités de ce travail vient du fait que nous nous sommes intéressés au contenu de la consultation de prescription ainsi qu'aux motifs de changement de contraception par les médecins généralistes, et non pas uniquement aux nouvelles méthodes contraceptives prescrites aux patientes, comme les quelques autres études réalisées dans les mois qui ont suivi le début de la polémique.

## **II. OBJECTIFS PRINCIPAUX**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le changement de pratique opéré par les médecins généralistes, suite à la polémique médiatique de décembre 2012 autour des pilules de 3 et 4G.

Nous avons recherché une évolution du contenu de leur consultation d'initiation de contraception, puis nous avons analysé les changements de contraception effectués chez leurs patientes sous COP de 3 et 4G.

### **1. Évolution dans la pratique de la primo-prescription de contraception**

#### **1) Évolution des actes gynécologiques pratiqués**

##### **a. Impact global**

La polémique n'a eu que peu d'impact sur la pratique d'actes gynécologiques par les médecins généralistes. En effet, seulement 10,53% (IC 95% : 5,31 – 15,74) des médecins ont modifié leur pratique, sans signification statistique.

De façon inquiétante, ce changement, même très modéré, va globalement dans le sens de la diminution du nombre d'actes réalisés. 4 médecins ont même cessé de pratiquer tout acte gynécologique. Ainsi, 26,12% (IC 95% : 18,68 - 33,56) des médecins généralistes déclaraient ne réaliser aucun acte gynécologique après la polémique.

Cette constatation est renforcée par le résultat selon lequel 65,41% (IC 95% : 57,33 - 73,5) des médecins interrogés auraient renoncé à initier des contraceptions. Cependant, nous préférierions penser que cette question n'a pas été comprise par tous comme l'arrêt de l'initiation de toute contraception, mais comme l'arrêt de l'initiation des COP de 3/4G seulement.

La raison de ce détournement de la pratique gynécologique pourrait être liée à la mise en cause des capacités du médecin généraliste par certaines instances. Ce sentiment d'être dénigré, noté dans la thèse de Le Guiner [60] et dans des articles de journaux, a été ressenti par certains médecins suite à la proposition de l'ANSM de limiter la prescription des 3/4G aux seuls gynécologues.

De ce fait, les médecins généralistes réorienteraient plus systématiquement leurs patientes vers les spécialistes et ne se limiteraient donc qu'au renouvellement de contraception. De plus, les patientes elles-mêmes ont pu se détourner de leur généraliste, pour leur suivi gynécologique, après cette remise en cause.

Toutefois, dans les fiches-patientes, la place du médecin généraliste dans le suivi des femmes, médecin de premier recours selon la démographie médicale locale, est notifiée. En effet, la prescription de contraception est une attribution du médecin généraliste.

Les autorités sanitaires, en proposant de restreindre les autorisations de prescription, l'ont détourné de ses compétences alors que, dans les années à venir, les médecins généralistes, ainsi que les sages-femmes, vont avoir un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des femmes devant la pénurie annoncée de gynécologues.

Cependant, cette proposition de limiter la prescription des COP de 3/4G aux gynécologues a été rapidement retirée. En effet, de nombreux intervenants ont rappelé que les généralistes prescrivent moins de contraceptifs de 3/4G que les gynécologues. Déjà dans un article de 2004, Bajos et al. [61] montraient que les gynécologues prescrivaient beaucoup plus de pilules de 3G que les généralistes (46 % des cas contre 21 %,  $p < 0,001$ ).

Ainsi, les primo-prescriptions de 3/4G des patientes de notre étude ont été réalisées à 44% par un médecin généraliste et 51% par un gynécologue à Angoulême (ville de faible densité en gynécologues). En revanche, à Paris et Bordeaux, où les gynécologues sont plus accessibles (démographie médicale disponible en annexe 4), ces prescriptions ont été faites à 28% par des généralistes et 68% par des gynécologues.

Cette implication de la démographie médicale locale dans l'accès des femmes à la contraception a aussi été observée dans l'enquête Épilule [29]. Dans cette étude, les initiations de contraception étaient faites à 50% par un généraliste et 50% par un gynécologue et il était précisé que la proximité d'un gynécologue semblait avoir une influence directe sur les modalités de suivi : plus celui-ci est installé loin, plus le généraliste assure la totalité de la prise en charge des femmes.

Il est donc fondamental que les médecins généralistes maintiennent leur pratique de la gynécologie.

## **b. Actes gynécologiques « de base »**

Environ 72% des médecins interrogés déclaraient réaliser des touchers vaginaux, 54% poser des spéculums et 39% faire des frottis, avec peu d'évolution suite à la polémique.

On constate donc que les médecins généralistes prescrivent des contraceptions sans nécessairement effectuer le suivi gynécologique de leurs patientes. Cependant, si les médecins font peu de frottis, peut-être les prescrivent-ils pour une réalisation en laboratoire. Il est aussi vrai que le seul examen clinique obligatoire pour la prescription d'une contraception est la prise de tension artérielle et que l'examen gynécologique peut être différé.

Ainsi, le médecin généraliste peut prescrire une contraception sans considérer devoir réaliser un examen gynécologique. Il serait donc intéressant de savoir comment s'organise le suivi de ces femmes : prescription de la contraception par le médecin généraliste et suivi gynécologique pratiqué par le médecin spécialiste ?

Le rôle de la densité médicale locale, dans la pratique des médecins, est encore ici à souligner. En l'absence d'un accès facile à un gynécologue, le médecin généraliste est le premier interlocuteur des femmes, on constate alors qu'il s'est formé afin d'être compétent pour leur suivi gynécologique. Ainsi, à Angoulême, la majorité des médecins indiquaient réaliser ces actes gynécologiques « de base » (82% réalisaient des TV et des poses de speculum et 76% des frottis), alors qu'à Paris, ils sont seulement 30% à faire des frottis, taux confirmé (28%) par l'enquête DEMOMED de 2013 [62].

### **c. Actes techniques**

Il n'y a pas d'évolution significative du nombre de médecins généralistes réalisant des gestes techniques (pose et retrait de DIU et d'implants) après la polémique.

Globalement, ces gestes sont peu pratiqués par les médecins interrogés : 10% posent des DIU et 14% des implants (taux les plus importants à Angoulême). Nous pouvons dégager plusieurs explications à ce constat.

La maîtrise de ces gestes techniques demande en effet un apprentissage que tous les médecins généralistes n'ont pas systématiquement reçu au cours de leur formation, raison avancée par 70% des médecins de l'enquête Épilule [29] qui ne posent pas de DIU.

Mais aussi, une mise en pratique régulière, afin de garder l'habileté technique, n'est pas toujours possible au cabinet de médecine générale où la demande est rare (3,3 DIU posés par an en moyenne d'après Épilule).

Dans la thèse de Carpeza [63], la faible sollicitation des patientes était également une des raisons de l'absence de pratique les plus fréquemment citées, ainsi que le manque d'affinité pour la gynécologie et les problèmes médico-légaux.

De plus, la rémunération inadaptée des actes et le manque de temps sont aussi évoqués dans de nombreux travaux [60,63,64]. En effet, ces gestes sont chronophages et demandent l'acquisition d'un matériel spécifique au cabinet, pour une rémunération par la Sécurité Sociale égale à 38,40 euros pour la pose d'un DIU (retrait non facturable), 14,47 euros pour la pose d'un implant et 41,80 euros pour son retrait.

La contrainte de temps pour recueillir toutes les informations nécessaires à la prescription de contraception et le mode de prise en charge des actes sont des freins à la juste prescription notés dans un rapport de la HAS de 2013 [65]. La formation insuffisante, la réticence à la réalisation de gestes techniques ainsi que les contraintes matérielles y sont aussi notifiées.

Nous adhérons aux propositions faites dans ce rapport, retrouvées dans de nombreux travaux (thèses, rapport de l'IGAS), pour améliorer la pratique globale en gynécologie des médecins généralistes et en particulier des gestes techniques, à savoir :

- une formation initiale et continue plus développée et adaptée à la médecine générale,
- une revalorisation de la rémunération des actes et de la consultation à visée contraceptive,
- des campagnes auprès des patientes pour les informer des compétences de leur médecin généraliste.

#### **d. Consultation dédiée à la prescription de contraception**

Ces considérations de temps et de coût de la consultation se retrouvent dans le fait que seulement 3,5% de plus, parmi les médecins interrogés, réalisaient une consultation dédiée à la première prescription de contraception suite à la polémique. Ainsi, les rappels, au cours de la polémique, des nombreuses informations que doit contenir la primo-prescription n'ont pas encouragé les médecins à organiser une consultation dédiée à ce motif.

Est-ce du fait du médecin pour lequel consacrer du temps à la consultation de contraception n'est pas facile à instaurer (durée évaluée à trente minutes minimum pour répondre à tous les objectifs d'après l'IGAS), avec de plus une cotation qui n'amène pas de revalorisation par rapport à la consultation « C » ?

Ou est-ce du fait des patientes qui n'abordent souvent le sujet de la contraception qu'à la fin d'une consultation pour un autre motif. Les patientes sont-elles prêtes elles aussi à prendre le temps d'en parler ?

## **2) Évolution de la méthode contraceptive la plus prescrite**

Cette question a été mal interprétée par de nombreux médecins qui n'ont pas choisi une seule mais plusieurs méthodes majoritairement prescrites. Malgré le biais de réponse, nous avons décidé d'analyser le sens de l'évolution des préférences de prescription des médecins généralistes suite à la polémique.

Le choix de la COP de 2G a augmenté de façon significative ( $p < 0,0001$ ) de 66,42% avant à 95,49% après la polémique. On peut mettre ce résultat en perspective avec, dans les fiches-patientes, la proposition préférentielle « pilule de 2G » chez 44,30% des femmes auxquelles les médecins conseillaient de changer de contraception.

Parallèlement, les taux de prescription préférentielle de COP de 3/4G ont diminué de 44,03 à 6,02% ( $p < 0,0001$ ).

Il n'y a pas de modification concernant la prescription préférentielle des autres méthodes, pas d'engouement pour les méthodes contraceptives non hormonales, comme cela a été en partie le cas chez les patientes comme nous le verrons par la suite.

Il existe donc une nette influence de la polémique sur le choix de la méthode contraceptive majoritairement prescrite avec 38,35% (IC 95% : 30,08 – 46,61) des médecins généralistes qui ont modifié leurs habitudes avec un report des prescriptions de 3/4G vers les 2G.

Ce changement radical, avec 86,44% des médecins qui ne cochaient plus la case des COP de 3/4G (pilule, patch, anneau) suite à la controverse, peut être dû à l'effet de la pression médiatico-politique sur certains médecins ou à la demande insistante des patientes. En effet, ces explications ont été notées par des médecins en commentaires libres ou dans les autres motifs donnés pour l'arrêt de la prescription de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention suite à la polémique. Ces médecins indiquaient que les 3/4G « ont mauvaise presse », les patientes « en ont peur », il y a « une pression des autorités médicales ».

Mais cette mutation est tout aussi liée à la réappropriation des recommandations sur la prescription contraceptive, grâce à la polémique, de sorte que les médecins généralistes prescrivent en 1<sup>ère</sup> intention des COP de 2G.

### **3) Évolution de la prescription de COP de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention**

#### **a. Impact global**

Si les COP de 3/4G ne faisaient plus partie des contraceptions que les médecins généralistes prescrivaient le plus souvent, ils ont, en outre, cessé à 40% de faire des primo-prescriptions de 3/4G. Ce changement est significatif ( $p < 0,0001$ ).

Dans la thèse de Le Guiner [60], c'était environ la moitié des médecins généralistes qui estimaient que la polémique avait modifié leurs prescriptions et qu'ils ne prescrivaient plus de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention.

De même, les médecins de notre étude étaient 50 % de plus à cocher la case « vous les prescrivez en 2<sup>ème</sup> intention ». Nous avons aussi observé que les médecins étaient trois fois moins nombreux à penser que les 3/4G sont mieux tolérées que les 2G et presque trois fois plus à avoir connaissance des sur-risques des 3/4G, suite à la polémique.

Ainsi, comme nous l'évoquions précédemment, les connaissances des médecins ont évolué grâce à la mise en valeur des recommandations permise par la polémique, et leur pratique en a été modifiée.

Effectivement, presque un tiers des médecins de notre étude ne connaissaient pas, avant la polémique, les points d'information sur la contraception édités par la HAS et l'ANSM en 2012. Dans la thèse de Prate [39], ils étaient à peine plus d'un tiers à connaître ces recommandations et n'étaient que 20% environ à les avoir lues. Quant au modèle de consultation BERGER, à peine plus de 4% d'entre eux le connaissaient.

Pourquoi l'ensemble des médecins n'a-t-il pas connaissance des recommandations émises ? Sans doute, le parcours de l'information, issu des autorités de santé, ne permet-il pas une transmission efficace aux professionnels concernés, qui eux-mêmes ne vont pas systématiquement à la recherche des documents de référence.

Ainsi, il a fallu un battage médiatique pour donner une visibilité à ces préconisations, il faut donc espérer que les instances tireront, elles aussi, les conséquences de cette polémique en améliorant leur communication.

#### **b. Évolution des causes de prescription de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention**

L'« influence des laboratoires » était un motif de prescription de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention reconnu, avant la polémique, par quelques médecins. De plus, un lien significatif a été mis en évidence, dans notre étude, entre les visites médicales des laboratoires et les prescriptions de COP de 3/4G ( $p < 0,01$ ). En effet, 73,91% des médecins qui ne recevaient

pas de visiteurs médicaux ne prescrivait pas de 3/4G pour 45,98% de ceux qui en recevaient.

Incontestablement, chacun s'accorde sur la nécessité de disposer d'informations médicales accessibles, validées et sans conflit d'intérêt. Ceci est clairement noté dans un rapport de la HAS [65] : il faut « développer une formation initiale et continue des professionnels de santé concernés par la contraception, de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique ».

Effectivement, les médecins sont tenus d'avoir une formation continue (inclue dans le DPC), afin de prendre connaissance des évolutions de la médecine. Mais le médecin généraliste doit faire lui-même la démarche d'aller chercher de l'information et ce dans toutes les disciplines médicales, travail qui demande beaucoup de temps et d'investissement personnel. De plus, les médecins peuvent avoir tendance à se tourner vers des domaines de compétences qui les intéressent et délaisser dans une certaine mesure ceux qu'ils présentent moins.

Une information fournie régulièrement et transmise efficacement par les autorités de santé, permettrait aux médecins d'avoir une base de données minimale pour la mise à jour de leurs compétences. La HAS, dans son rapport d'avril 2013 [65], préconise aussi de promouvoir l'information des professionnels de santé par le biais des délégués de l'Assurance Maladie et au moyen de sites Internet validés.

### **c. Évolution des causes de non primo-prescription de 3/4G**

Il est important de souligner que certains médecins expliquaient leur non primo-prescription de COP de 3/4G, avant et après la polémique, par le fait qu'elles sont « chères » et « non-remboursées » et aussi parce qu'ils « respectent les recommandations ».

Ainsi, comme on le retrouve dans la thèse de Le Guiner [60], la polémique n'a pas modifié les habitudes de prescription de ces médecins mais les a confortés dans leur juste pratique.

### **d. Prescription en 1<sup>ère</sup> intention ou non selon les circonstances**

Nous avons exclu pour l'analyse statistique des prescriptions de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention les médecins qui ont coché à la fois des causes de primo-prescription et des causes de non primo-prescription. Cependant, il est important de discuter le choix de prescrire des 3/4G en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention, en fonction des situations.

Certaines réponses paraissent contradictoires. En effet, quelques médecins ont notifié, après la polémique, qu'ils faisaient à la fois des prescriptions de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention par « habitude de prescription » et qu'ils n'en faisaient pas « car ils en connaissaient les sur-risques ». Ces médecins reconnaissaient ainsi implicitement les difficultés à changer leurs habitudes dans le quotidien de la consultation.

Les combinaisons étaient aussi : « non, car vous en connaissez les sur-risques » mais « oui, par respect de la demande des patientes ».



Il est intéressant de constater une demande des patientes pour un certain type de pilule contraceptive. En effet, les patientes ont certaines connaissances via Internet, leur entourage, mais il est aussi important de noter l'influence de publicités pour des pilules de 3/4G, ainsi que d'articles promouvant ces « nouvelles » pilules contraceptives, présents dans de nombreux magazines. Suite à ces dérives, la publicité pour les pilules contraceptives est strictement encadrée par l'ANSM avec l'obligation d'apposer des mentions sur leurs risques.

La prescription dans le « respect de la demande des patientes » illustre donc la position difficile du médecin.

D'une part, il est nécessaire que les médecins donnent des informations, afin que leurs patientes réalisent un choix éclairé de leur contraception. D'ailleurs, dans notre étude, l'augmentation du nombre de médecins expliquant les risques de la contraception est significative (91,41% versus 83,33%,  $p = 0,006$ ). Le battage médiatique a donc poussé les médecins à mieux informer leurs patientes et on peut aussi penser que les patientes elles-mêmes étaient en demande d'informations. On retrouve cette notion dans la thèse de Le Guiner [60], dans laquelle les médecins évoquaient que la polémique leur avait permis de faire une mise au point avec les patientes sur leur contraception, et de contribuer ainsi à leur meilleure information.

D'autre part, il faut aussi savoir dire non. Ainsi, dans les fiches-patientes, on retrouve un renouvellement de contraception par COP de 3/4G par « respect du choix de la patiente après lui avoir expliqué les risques » chez 38,10% des patientes. Certes, nous ne sommes plus dans une médecine « paternaliste », le médecin doit faire du « counseling » et avoir une démarche éducative [66]. La patiente choisit sa contraception après avoir reçu toutes les informations nécessaires. Le médecin doit noter dans son dossier qu'il a fourni les explications, qu'elles ont été comprises par la patiente et que le choix s'est arrêté sur la COP de 3/4G. Cependant, il faut prendre garde à se maintenir dans le respect des contre-indications et d'une balance bénéfique/risque favorable, et donc savoir dire non lorsque cela s'impose.

## **4) Évolution du contenu de la consultation de primo-prescription de contraception**

### **a. Impact global**

17,19% (IC 95% : 10,65 – 23,72) des médecins ont modifié le contenu de leur consultation de primo-prescription de contraception, et ce dans le sens des recommandations des autorités de santé [24].

Cependant, ils étaient déjà 98,48% à réaliser un interrogatoire exhaustif sur les antécédents.

### **b. Concernant l'exposition de toutes les méthodes contraceptives**

Comme nous le notions précédemment, l'information de la patiente est fondamentale. Quelle que soit celle qui sera prescrite, les recommandations préconisent de citer tous les types de

contraception à la patiente. Cela lui permettra de connaître l'étendue du panel à sa disposition et de choisir sa contraception en toute connaissance de cause.

Cependant, le pourcentage de médecins exposant toutes les méthodes contraceptives à l'oral a évolué de 66,67% avant à 71,09% (IC 95% : 63,24 – 78,95) après la polémique. Sur ce point, la controverse n'a donc pas permis d'améliorer, de façon significative, l'information faite aux femmes. Même si, d'après le questionnaire-médecin, encore 30% des médecins ne proposaient qu'un seul contraceptif à leur patiente après la polémique, il faut toutefois noter que dans les fiches-patientes, les médecins expliquaient les différentes méthodes contraceptives et laissaient choisir la contraception qui leur convenait à 79,45% (IC 95% : 72,90 - 86,01) des patientes incluses à qui ils conseillaient de changer de contraception.

On retrouve des résultats du même ordre de grandeur dans d'autres études. Dans la thèse de Prate [39], près de 79 % des répondants citaient tous les types de contraception à la patiente, et plus de 95% des médecins participants lui laissaient le choix du moyen de contraception (82% dans la thèse de Macchi [67]). L'auteur précise que le fait de connaître les recommandations influençait leur pratique en ce sens. Cependant, à peine 23% d'entre eux délivraient un document écrit sur la contraception, taux correspondant à celui de l'enquête Épilule [29] où environ 20% des médecins déclaraient fournir une brochure explicative. Dans notre étude, seulement 10% des médecins exposaient les différentes méthodes à l'aide d'un support, sans évolution suite à la polémique. Dans l'analyse des fiches-patientes, un support visuel était utilisé chez 22,66% (IC 95% : 15,4 - 29,91) des patientes. La recommandation BERCER de fournir une explication écrite, en sus de l'information orale, est donc très peu suivie par les médecins.

Dans les commentaires libres, certains médecins notifiaient cependant qu'ils imprimaient des parties de recommandations ou des modèles de l'Inpes pour fournir une information à leurs patientes. On peut penser qu'avec l'informatisation de la prescription et la possibilité de réaliser des ordonnances partiellement pré-écrites, l'ordonnance pourrait devenir un outil transitionnel contenant des informations sur la contraception choisie, son mode de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli, ses risques. Ceci pourrait conduire à augmenter le nombre de patientes bénéficiant d'une information écrite.

### **c. Concernant la proposition d'un DIU**

On note une évolution de 31,82% à 38,28% (IC 95% : 29,86 – 46,7) des médecins interrogés qui proposaient un DIU aux nullipares. Même si cette évolution a une signification statistique ( $p < 0,05$ ), nous nous attendions à une plus nette augmentation de cette proportion. La polémique n'a pas permis une avancée majeure de la position des médecins qui sont réticents à la prescription du DIU aux femmes sans enfant.

Dans les fiches-patientes, le DIU était néanmoins proposé comme méthode préférentielle chez 21,13% (IC 95% : 11,63 - 30,62) des patientes auxquelles les médecins conseillaient de changer de contraception.

De plus, d'après l'enquête Fécond 2013 [68], la réticence des médecins à proposer le DIU à ce groupe de femmes a diminué pour la première fois, et ce en partie grâce à une demande des patientes elles-mêmes. Ainsi, une rupture a été mise en évidence concernant la prescription du DIU, suite à la polémique. Le schéma français de contraception, « le tout pilule », a été modifié comme nous le développerons dans la discussion des prescriptions finales.

## **5) Évolution de la prescription d'un bilan de thrombophilie**

7,14% des médecins ont modifié leur façon de prescrire un bilan de thrombophilie. Avec l'effectif étudié, cette évolution n'est pas significative.

Nous pensions trouver un pourcentage plus important de médecins qui prescriraient plus fréquemment ces bilans (avant toute prescription de 3/4G voire même de façon systématique avant toute primo-prescription de contraception).

Les médecins ont donc gardé leur sens critique et continué à prescrire des bilans de thrombophilie de façon raisonnée, selon les recommandations scientifiques.

Il faut cependant noter qu'ils ne sont que 75% à prescrire un bilan de thrombophilie lorsque la patiente a des antécédents évocateurs. Il serait intéressant d'interroger les médecins qui ne le font pas sur leurs motifs. Est-ce parce qu'ils ne prescrivent pas de COP à leur patiente ayant des antécédents évocateurs de troubles de la coagulation ? Est-ce parce qu'ils les adressent au spécialiste devant le risque ?

## **2. Quelle attitude les médecins ont-ils adoptée chez leurs patientes sous 3/4G ?**

### **1) Leur conseillaient-ils de changer de contraception ?**

Les médecins ont conseillé de changer de contraception à 73,91% (IC 95% : 67,93 - 79,89) des patientes incluses.

Nous n'avons pu montrer de lien statistiquement significatif entre le conseil de changement de contraception et le fait que la 3/4G ait été prescrite en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention.

Nous pouvons quand même noter que la proposition de changement était faite dans 73,08% des cas si la 3/4G avait été prescrite en 1<sup>ère</sup> intention et dans 50% des cas si elle l'avait été en 2<sup>ème</sup> intention. De plus, il y a un lien significatif ( $p < 0,05$ ) entre l'existence de facteurs de risque artériel ou veineux et le conseil de changement par le médecin généraliste.

En fin de consultation, la contraception a été effectivement modifiée chez 85,62% (IC 95% : 80,06 – 91,18) des patientes auxquelles le conseil de changement avait été donné.

Les médecins n'ont donc pas seulement conseillé de changer de contraception en réponse à la polémique (insistance des patientes, pression médiatico-politique) mais aussi, ils ont pu décider, avec leur patiente, de ne pas changer de contraception en fonction des conditions

de prescription et de prise de la 3/4G. Nous développerons cette conduite lors de l'analyse des conditions de renouvellement de ces contraceptions.

## **2) Renouvellent-ils ou laissent-ils poursuivre les prescriptions de 3/4G en cours ? Si oui, pourquoi ?**

### **a. Impact global**

Chez 60,65% de leurs patientes, les médecins ont interrompu les prescriptions de 3/4G en cours. S'ils laissaient poursuivre une prescription (39,25%, IC 95% : 32,71 - 45,79), ils le faisaient majoritairement en respectant les recommandations.

### **b. Motifs de renouvellement**

Les recommandations concernant l'évolution des contraceptions des femmes sous COP de 3/4G étaient floues. Les autorités sanitaires déclaraient qu'il n'y avait pas d'urgence ni d'obligation à modifier ces contraceptions. Elles conseillaient aux prescripteurs et aux patientes de réévaluer la nécessité de changer ou non cette contraception lors d'une « prochaine » consultation mais sans définir les critères conduisant à la modification.

En analysant les différents avis de l'ANSM, la HAS, le CNGOF et les données scientifiques sur les risques des COP de 3/4G, on pourrait proposer l'aide à la prise de décision suivante : il est possible de poursuivre une ordonnance de 3/4G prescrite en 1<sup>ère</sup> intention si la femme ne présente pas de contre-indication à cette contraception, si elle la tolère bien et si elle la prend depuis plusieurs mois, en l'informant des risques encourus avec toute COP et des risques spécifiques des 3/4G. D'autre part, il n'est pas nécessaire de modifier une 3/4G prescrite en 2<sup>ème</sup> intention, si la balance bénéfique/risque est favorable.

Dans notre étude, la COP de 3/4G a été renouvelée en respectant ces règles dans 92% des cas.

Malgré cela nous n'avons pu, avec les effectifs de notre étude, mettre en évidence de lien statistiquement significatif entre le fait de renouveler ou de laisser poursuivre la prescription de contraceptif de 3/4G et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, d'antécédents thrombo-emboliques ou l'âge de la patiente.

Il en est de même pour le lien entre la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'antécédents d'ATEV et celui de prescrire ou non une COP de 3/4G en fin de consultation.

On peut cependant noter que la prescription de 3G a été reconduite chez deux patientes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire, et chez douze patientes parmi celles de plus de 35 ans. Toutefois, il n'a pas été scientifiquement prouvé un sur-risque d'accident artériel avec les 3/4G par rapport aux 2G.

Le risque de thrombose artérielle est néanmoins un risque inhérent à toute prescription de COP (voire plus important avec les COP de 1G) même si ce risque est encore plus rare que le risque d'ATEV et nécessite des facteurs de risque associés (âge, tabac, diabète...).

Il est d'ailleurs regrettable que cette polémique, déclenchée par la médiatisation d'un accident artériel survenu chez une jeune femme, ne se soit centrée que sur le risque veineux des COP. En effet, il aurait sûrement été bénéfique, en terme de santé publique, d'exposer le risque de l'association d'une COP avec un tabagisme actif et l'augmentation de ce risque chez la femme de plus de 35 ans. C'est un aspect qui n'a pas du tout été abordé lors du battage médiatique mais qui est fondamental à prendre en compte lors d'une prescription de contraception.

D'autre part, la COP de 3/4G a été renouvelée chez huit patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'ATEV ! Cinq patientes ont eu ce renouvellement en l'attente d'une consultation avec leur gynécologue. Mais trois patientes ont reçu une nouvelle prescription de COP, l'une parce que la contraception était bien tolérée et que la patiente le demandait, les deux autres parce que la pilule était bien tolérée et prise depuis plus d'un an.

Pour ces cas, il serait intéressant d'avoir le dossier complet de la patiente pour comprendre cette attitude. En effet, il s'agit potentiellement de conditions de contre-indication à la prescription de toute COP.

Même si elle ne se prescrit pas pour soigner une maladie, la pilule est un médicament. Elle nécessite les mêmes attentions de prescription que tout autre traitement. Il est donc nécessaire de vérifier, lors de la primo-prescription et à chaque renouvellement, qu'il n'y a pas de contre-indication.

Toutefois, il ne restait, après la polémique, que 1,4% de cas où les médecins interrogés faisaient des prescriptions erronées de contraception. On note une nouvelle fois l'aspect positif de cette médiatisation des risques qui a permis à certains médecins de se reformer, de revoir à la fois les règles de prescription et les contre-indications aux contraceptifs hormonaux. Dans la thèse de Le Guiner [60], certains médecins généralistes ont ainsi déclaré que la polémique leur avait permis de connaître le sur-risque des 3/4G et qu'ils faisaient davantage attention aux contre-indications lors des prescriptions de COP.

Les autres motifs de renouvellement évoqués sont le besoin d'un temps de réflexion de la patiente après les explications fournies, ou la nécessité d'une consultation avec son médecin traitant afin de faire son choix. On constate ici l'importance du rôle de médecin traitant. C'est lui qui rassemble toutes les informations la concernant, qui a son dossier médical. La patiente a confiance en lui et c'est son médecin traitant qu'elle consulte pour prendre une décision finale concernant sa santé.

### **c. Prescription d'une COP de 3/4G en fin de consultation**

Dans notre étude, 32,71% (IC 95% : 26,42 – 39,00) des patientes ont eu une prescription de COP de 3/4G (30,84% une pilule, 1,87% un anneau vaginal) en fin de consultation. La différence avec le taux de renouvellement (39,25%) est liée au fait que, pour certaines patientes, les médecins qui renouvelaient les COP de 3/4G n'ont pas coché qu'ils en

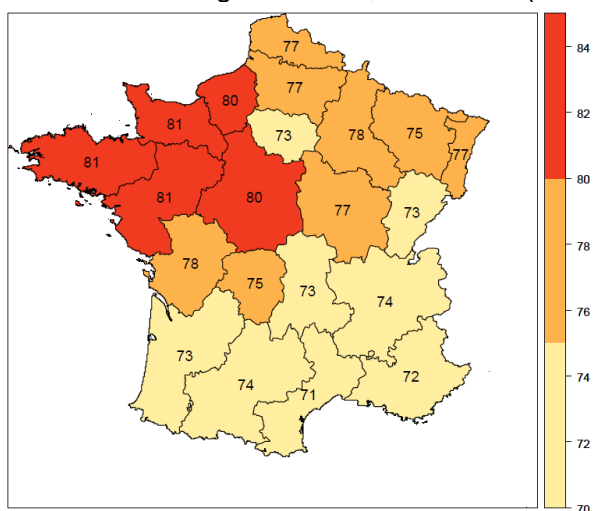
prescrivaient une en fin de consultation mais qu'ils ne prescrivaient « aucune » contraception.

Comparativement, dans l'enquête nationale Fécond 2013 [68], les 3/4G ne représentaient plus que 10% des méthodes contraceptives utilisées (contre 19 % en 2010).

D'après l'ANSM [69], le ratio des ventes de COP de 1/2G versus COP de 3/4G est pour l'année 2013 de 78% versus 22% (55%/45% en 2012). Ces ratios sont quasi identiques entre les régions des villes étudiées (figure 42). Selon les effectifs de notre étude, nous n'avons pu mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les trois villes concernant la prescription finale d'une COP de 3G ou sa non-prescription.

De plus, une diminution de 13% des ventes de COP non orales a été observée en 2013.

Figure 42 : Ratio de ventes de COP de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations par rapport aux ventes de COP de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, août 2013 (données de l'ANSM [70]) :



Ainsi, les médecins interrogés n'ont pas systématiquement changé toutes les COP de 3/4G de leurs patientes. Ils ont majoritairement effectué un choix raisonné de modification ou non des contraceptions en place. Cette conclusion est en accord avec un communiqué de l'ANSM de mars 2013 [71] qui déclarait que les données sur les ventes des contraceptifs confirment que les médecins ont modifié leurs prescriptions dans le sens des recommandations.

### 3) Quelle contraception prescrivent-ils à la fin de la consultation ?

#### a. Impact global

48,79% des patientes déclaraient vouloir changer de contraception et 47,09% pensaient courir un risque avec celle-ci. Elles sont finalement 51,87% à avoir eu un changement de contraceptif.

Nos chiffres sont plus élevés que ceux de l'enquête Fécond [68], dans laquelle près d'une femme sur cinq déclarait avoir changé de méthode contraceptive depuis le débat médiatique. Il est possible, toutefois, qu'il y ait un biais dans notre étude. En effet, l'inclusion des

femmes, et donc l'échange autour de la contraception, a sûrement abouti à une augmentation du changement de contraception car ni la femme ni le médecin n'auraient, sinon, abordé le sujet au cours de la consultation.

## b. Report vers les pilules de 2G

La contraception par 3/4G a été remplacée par une pilule de 2G dans 45,79% (IC 95% : 39,12 – 52,47) des cas. Ce résultat concorde avec l'augmentation de 30% des ventes de 1/2G sur l'année 2013 par rapport à 2012 (données ANSM).

Cependant, la diminution des ventes de COP de 3/4G a été supérieure avec 45% de ventes en moins sur l'année 2013 comparativement à 2012 (figure 43). En fait, les transferts vers des COP de 2G ont été, au niveau national, de très faible ampleur (22 % d'utilisatrices de 2G en 2010 et 23 % en 2013) comme le relève l'enquête Fécond [68].

Dans l'étude de Ferrigno [73], une augmentation de seulement 11,9% de l'utilisation des pilules de 2G était observée et de plus, l'utilisation globale de la contraception orale affichait une baisse de 10,7%.

Ainsi, le débat médiatique semble avoir provoqué une désaffection à l'égard de la pilule elle-même avec une diminution globale des ventes de COP de 5,1% entre 2012 et 2013 (figure 44).

Figure 43 : Évolution de l'utilisation des COP de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations entre 2012 et 2013 (données de l'ANSM (72)) :

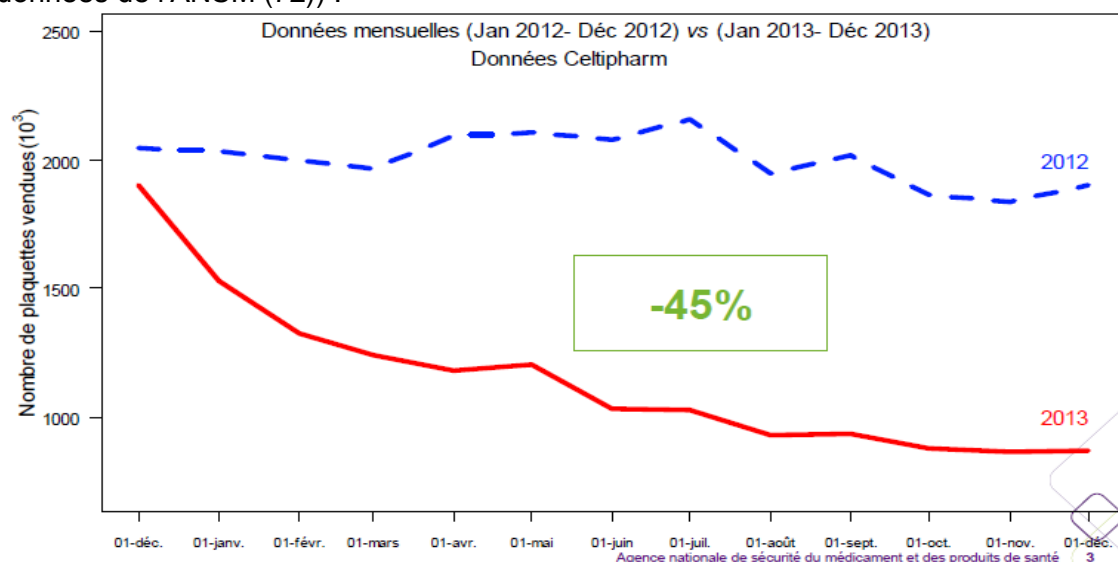
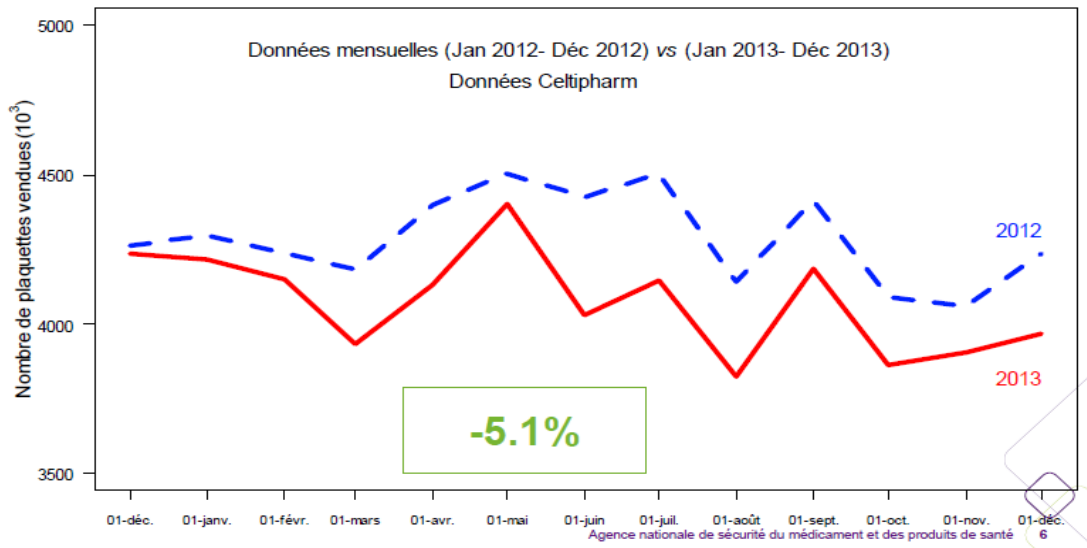


Figure 44 : Évolution de l'utilisation des COP, toutes générations confondues, entre 2012 et 2013 (données de l'ANSM [72]) :



Nous n'avions pas fait la distinction dans notre questionnaire entre les différents dosages des pilules de 2G. Cependant, il est important de noter que, d'après les données de l'ANSM [69], les ventes de COP de 1/2G avec une teneur en EE de 20 µg, ont plus que doublé en 2013 par rapport à 2012. On constate donc que les médecins suivent les résultats des études scientifiques qui ont mis en évidence l'association d'un faible taux d'EE à un progestatif de 2G comme la combinaison ayant le plus faible risque vasculaire.

### c. Report vers le DIU

Le report vers la prescription d'autres méthodes que la pilule a été peu observé dans notre étude et notamment vers le DIU qui n'a remplacé la contraception par 3/4G que dans 2,34% des cas. Nos chiffres sont cependant proches de ceux de l'enquête Fécond [68] dans laquelle il a été observé une augmentation de 1,9% de femmes sous DIU (22,6% de femmes sous DIU en 2013 pour 20,7% en 2010).

Dans cette étude, le report vers les pilules de 2G était alors beaucoup moins marqué chez les femmes de 25-29 ans qui ont opté pour le préservatif et le DIU. Effectivement, le DIU était une méthode peu souvent proposée à ces femmes avant le débat, en dépit des recommandations de 2004 [24] qui présentaient le DIU comme une méthode contraceptive de 1<sup>ère</sup> intention. La prescription de DIU n'avait, en effet, pas progressé chez les jeunes et les femmes sans enfant entre 2000 et 2010. En revanche, entre 2010 et 2013, le recours passe de 2% à 5% chez les femmes de 20-24 ans et de 8% à 16% chez celles de 25-29 ans.

On peut noter que dans les rapports de l'ANSM [69], la plus forte augmentation de vente, dans les méthodes contraceptives prescrites suite à la polémique, concerne les DIU au cuivre avec une augmentation de 47%, majoritairement chez les femmes de moins de 40 ans (hausse supérieure à 50%).

On observe donc un assouplissement de la norme contraceptive qui structure l'usage des méthodes selon l'âge et le nombre d'enfants des femmes.



On peut penser que, comme les médecins généralistes sont peu nombreux à poser des DIU, ils renoncent à proposer une méthode qu'ils ne peuvent mettre en place. De plus, notre population de patientes était constituée de femmes plutôt jeunes et à 70% sans enfant, groupe dans lequel les médecins sont habituellement réticents à le proposer. Les 4 DIU à la progestérone ont ainsi été prescrits chez des femmes de 34 à 38 ans ayant des enfants, mais le seul DIU au cuivre l'a été chez une femme de 24 ans sans enfant.

Il serait intéressant de savoir quelle prescription ont eue les 8,88% des patientes incluses qui ont été adressées à leur gynécologue car on sait, d'après l'enquête Épilule, que les gynécologues sont les principaux prescripteurs de DIU.

D'ailleurs, nous n'avons pas évalué le motif de cette décision. Est-ce le médecin qui ne veut pas prendre la responsabilité de prescrire une nouvelle contraception ou renouveler la 3G, ou la patiente qui veut évaluer la marche à suivre avec son médecin spécialiste ? Aussi serait-il important d'analyser l'impact de cette crise médiatique sur la relation médecin-malade.

#### **d. Report vers le préservatif et les méthodes dites naturelles**

Dans notre étude, 3,27% des femmes ont choisi d'utiliser le préservatif comme nouveau moyen contraceptif, tendance confirmée par l'enquête Fécond [68] avec 15,3% d'utilisatrices de préservatifs en 2013 contre 12,2% en 2010.

Les auteurs relèvent aussi qu'elles sont 3,3% de plus à utiliser des méthodes naturelles (9,5% de femmes qui utilisaient le retrait et la méthode Ogino en 2013 contre 6,2% en 2010), choix que nous n'avions pas proposé dans notre étude.

Dans la thèse de Ferrigno [73], suite aux événements médiatiques, ce sont 4,4% des sujets sous pilule qui ont changé pour une contraception non médicale ou sont sans couverture contraceptive.

Certains arrêts de pilule sont donc, au mieux, remplacés par le préservatif, voire des méthodes naturelles, qui sont beaucoup moins efficaces (figure 45).

Figure 45 : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011 :

Méthode	Indice de Pearl	Efficacité pratique
Pilule œstro-progestative	0,3	8
Préservatif masculin	2	15
Méthodes naturelles	1 à 9	20

Ces chiffres expriment aussi une certaine désaffection pour les COP évoquée précédemment.

La baisse d'utilisation des pilules est parfois attribuée au « discours écologiste », à la méfiance accrue de certaines patientes envers les méthodes hormonales. La volonté de certaines femmes de ne plus avoir recours aux hormones mais à des méthodes plus « naturelles », a ainsi été rapportée dans un colloque sur la contraception mentionnant une enquête de février 2014 [66], dans laquelle 10% de femmes déclaraient avoir peur des hormones.

Cependant, la dégradation de la situation économique de certaines patientes a peut-être eu aussi une influence. En effet, des auteurs ont relevé le fait que des patientes ont arrêté leur

COP de 3G non pas par crainte de leur pilule mais en raison du déremboursement de celle-ci. Il y a d'ailleurs eu de vives réactions face au déremboursement des pilules de 3/4G. Nombreux sont les professionnels à avoir déclaré que si les COP de 3/4G étaient considérées comme dangereuses, il ne suffisait pas de les dérembourser, il fallait leur retirer leur AMM. Mais si on considérait que les 3/4G apportent un soutien pour augmenter la couverture contraceptive, alors les dérembourser conduisait à une inégalité sociale.

Il n'y a heureusement pas eu de baisse sensible de la couverture contraceptive en France. D'après l'enquête Fécond [68], parmi les femmes concernées, seules 3,1% n'utilisaient pas de contraception en 2013, soit la même proportion qu'en 2010.

#### **e. Report vers les progestatifs seuls**

Le report vers les contraceptions progestatives (hors DIU) est faible, ce qui est en lien avec les recommandations. En effet, les pilules progestatives ne sont pas des contraceptions de 1<sup>ère</sup> intention d'après la HAS. Ce sont des contraceptions que l'on peut utiliser dans les cas de risque artériel ou veineux car il n'y a pas de sur-risque prouvé comme avec les COP.

Dans notre étude, les prescriptions dans 2,80% des cas d'une pilule progestative et dans 0,93% d'un implant contraceptif ont bien été faites chez des femmes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire, des antécédents personnels ou familiaux d'ATEV ou ayant plus de 35 ans.

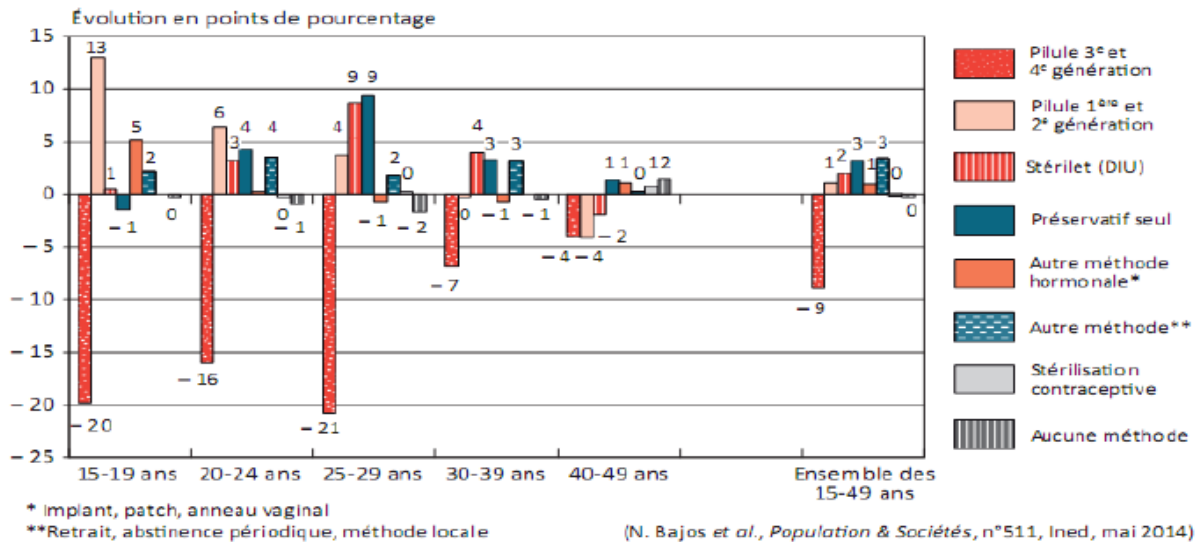
Dans la thèse de Ferrigno [73], il est aussi indiqué une augmentation proche de 3,5% des femmes sous pilule progestative. Dans l'enquête Fécond [68], cette augmentation n'est que de 1% (15% des pilules utilisées en 2010 contre 16% en 2013).

#### **f. Paysage contraceptif**

La polémique sur les pilules a entraîné une modification du paysage contraceptif en France. On assiste peut-être à la fin du « tout pilule » caractéristique du modèle contraceptif français.

Selon l'enquête Fécond [68], la baisse du recours à la pilule (passant de 50% en 2010 à 41% en 2013) concerne les femmes de tous les âges, mais elle est particulièrement marquée chez les moins de 30 ans. Les résultats de cette enquête montrent ainsi une plus grande diversité dans les pratiques (figure 46).

Figure 46 : Évolution des méthodes de contraception utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes. Enquête Fécond 2013.



Source : Enquête Fécond (2013), Inserm-Ined.

Lecture : la proportion de femmes de 25-29 ans utilisant une pilule de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération a baissé de 21 points entre 2010 et 2013 (28 % en 2010 et 7 % en 2013).

Champ : femmes de 15-49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports hétérosexuels et ne voulant pas d'enfant.

Cette évolution du modèle contraceptif français est aussi visible dans le rapport des ventes de contraceptifs de l'ANSM [69], sur l'année 2013 par rapport à 2012, avec une diminution globale de 1,0% des ventes de contraceptifs (hors préservatifs) et de 5,1% des ventes de COP.

Dans notre étude, nous n'avons pas fait de distinction sociologique entre les femmes, mais il nous semble important de signaler une des conclusions de l'étude Fécond [68] concernant les modifications de contraception chez les femmes, suite à la polémique, selon leur niveau socio-économique. En effet, les femmes les plus diplômées (qui étaient celles qui utilisaient le plus les pilules de 3/4G) se sont tournées notamment vers le DIU et les femmes les plus précaires vers le préservatif ou les méthodes dites naturelles.

### III. OBJECTIFS SECONDAIRES

#### 1) Formation en gynécologie reçue par les médecins

80,95% (IC 95% : 74,6 – 87,3) des médecins ont une formation théorique en gynécologie mais seulement 14,29% (IC 95% : 8,63 – 19,94) ont réalisé un stage en gynécologie lors de leur internat.

La maquette du DES de médecine générale ne permet pas à tous les internes de réaliser un stage en gynécologie. Cependant le médecin généraliste a une place légitime dans le suivi gynécologique et une femme consulte son médecin généraliste en moyenne 3,6 fois par an pour un motif concernant la gynécologie [74]. Il est donc indispensable que les médecins généralistes aient une formation solide en gynécologie afin de pouvoir prendre en charge

leurs patientes. C'est probablement pourquoi 48,98% (IC 95% : 40,9 – 57,06) des médecins interrogés (37,68% de femmes et 62,32% d'hommes) ont fait au moins une FMC sur le thème de la gynécologie et 10,88% (IC 95% 5,85 - 15,92) un DU.

Les pourcentages dans notre population parisienne sont comparables à ceux qui sont présentés dans la thèse de Dias [75]. La formation en gynécologie-obstétrique reçue y était avant tout universitaire et près de 50% des médecins réalisaient une FMC.

La HAS [65] juge que la formation initiale et continue des médecins généralistes, et des sages-femmes, est insuffisante et constitue un frein à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. Certains médecins décident, ainsi, de faire une formation complémentaire à la suite de leur internat afin d'avoir une juste pratique.

## **2) Formation sur la contraception suite à la polémique**

Seulement 14,93% des médecins interrogés avaient fait ou allaient faire une formation sur la contraception suite à la polémique. Cela conduit à formuler deux hypothèses.

Les médecins généralistes peuvent penser avoir mis à jour leurs connaissances grâce à la réédition des recommandations de la HAS, des envois des lettres de l'ANSM sur les bonnes pratiques en matière de contraception. Et donc, s'ils ne veulent pas être formés à des gestes techniques spécifiques comme la pose du DIU, ils ne trouvent pas nécessaire de faire une formation complémentaire.

Ou bien, et ce serait inquiétant, comme nous l'avons déjà évoqué, les médecins généralistes se sont détournés de la gynécologie suite à la polémique, renvoient de façon plus systématique les patientes vers les gynécologues et n'éprouvent donc pas le besoin de se former.

## **3) Par quelle source les médecins ont-ils pris connaissance de la polémique ?**

Cette question a été mal comprise par les médecins car elle était posée au singulier et la plupart d'entre eux ont répondu plusieurs items.

Néanmoins, la réponse qui ressort majoritairement est « les médias » à 83,58% (IC 95% : 77,31 - 89,85). Les autorités de santé n'arrivent qu'en 3<sup>ème</sup> position avec 38,81% (IC 95% : 30,55 - 47,06). Ces réponses montrent le rôle prépondérant qu'ont eu les médias dans cette affaire. La polémique est partie d'un journal d'opinion et a été reprise par tous les supports médiatiques avant même que les autorités sanitaires n'aient pu réagir et entrer en contact avec les médecins.

Il s'agit d'une controverse médiatique et non d'un bouleversement dans le monde scientifique. Le sur-risque était connu depuis longtemps et les autorités sanitaires avaient déjà averti les professionnels concernés. Les médias français ont donné un visage à ce risque afin de faire du sensationnalisme. Ils auraient pu, plus légitimement, impulser ce débat il y a plusieurs années comme ce fut le cas dans d'autres pays dans les années 1990, lors des premières grandes études ayant exposé clairement le risque des COP de 3G.

Dans l'étude de Le Guiner [60], la plupart des médecins ont ainsi exprimé des opinions négatives à propos des médias qui sont « à la recherche d'un scoop » sans avoir su relayer les informations importantes concernant les COP et leurs complications.

Comme le disait F. Bizard, maître de conférences en Sciences Politiques et économiste de la santé, dans un article de 2013, « c'est la mobilisation d'acteurs issus de la société civile, la judiciarisation et la médiatisation des affaires qui sont les principaux ferments d'une crise sanitaire aujourd'hui. Les médias sont à l'affût de tout problème susceptible de devenir une affaire, un scandale reposant sur l'identification de victimes de l'impréparation, de l'incompétence de décideurs, experts, voire de leur collusion avec la sphère économique. »

#### **4) Point de vue des patientes sur leur contraception**

48,79% (IC 95% : 41,98 - 55,6) des patientes voulaient changer de contraception et 47,09% (IC 95% : 40,27 - 53,9) pensaient courir un risque avec celle-ci. Ces taux sont plus importants que ceux décrits dans une enquête réalisée en ligne début 2013 [76]. 25% des femmes utilisant un moyen contraceptif hormonal se déclaraient inquiètes des effets de leur moyen contraceptif sur leur santé, 29% indiquaient qu'elles envisageaient de changer prochainement (dont 13% déclarant en être certaines) de moyen contraceptif.

Cet emballement médiatique a fait peur aux femmes en mettant en avant, de façon disproportionnée, les risques des COP et en occultant leurs bénéfices (amélioration des dysménorrhées, des ménorragies, ou de l'acné, diminution du risque de cancer de l'ovaire). Il a entraîné une perte de confiance des patientes en la contraception hormonale et parfois même en leur médecin, comme nous l'avons déjà évoqué.

Dans d'autres travaux, des réactions mesurées de patientes, venues consulter pour avoir un avis, ont été observées. Ainsi dans un travail de thèse [60] des médecins soulignaient que la polémique avait permis de renforcer la relation médecin-patiente et dans une enquête de février 2014 [66], 9 femmes sur 10 déclaraient faire toujours confiance à leur médecin.

Néanmoins, les craintes d'arrêts de contraception susceptibles d'entraîner des IVG, exprimées par certains professionnels dans une tribune du journal Libération du 3 janvier 2013 [77], se sont partiellement concrétisées. C'était effectivement l'un des principaux risques de cette polémique, le « pill scare » (panique à la pilule).

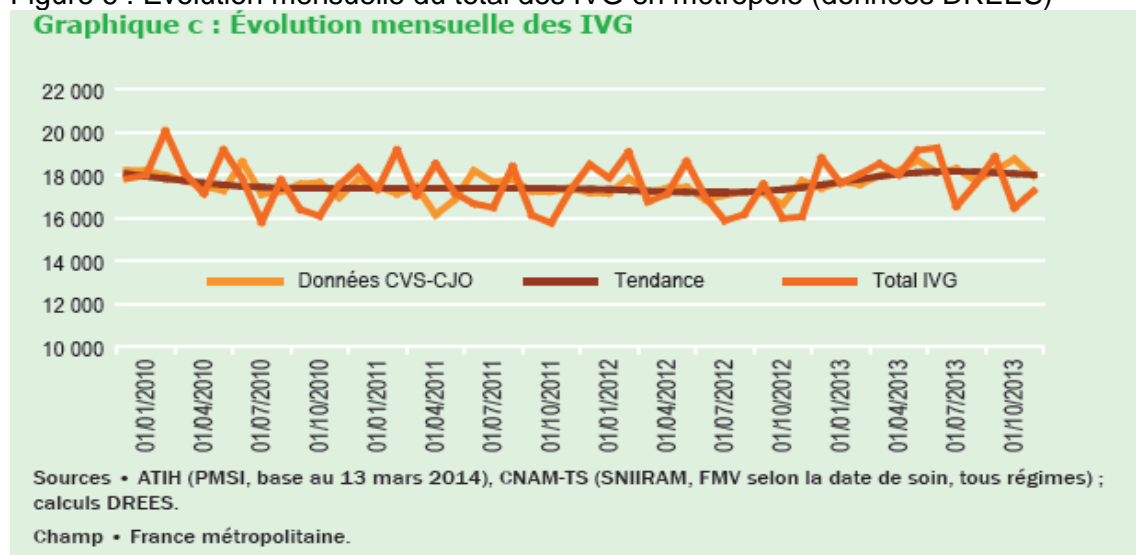
Ainsi, dans notre étude, 23,92% (IC 95% : 18,14 - 29,71) des femmes ont arrêté leur COP de 3/4G sans avis médical. Un médecin a de plus rapporté en commentaire libre qu'une patiente l'avait consulté pour une IVG médicamenteuse suite à un arrêt spontané de pilule de 3G. Nous avons eu aussi, dans un CPEF, un cas de demande d'IVG chez une jeune femme, poussée à arrêter sa pilule par sa mère alarmée par la controverse médiatique. Dans certaines études [66], il a effectivement été précisé que les femmes ont arrêté leur pilule par inquiétude personnelle mais aussi induite par l'entourage.

Les résultats d'une étude réalisée en 2013 dans les CPEF afin d'évaluer l'augmentation du nombre d'IVG liée à la polémique de décembre 2012 sont en attente.

L'ANSM et le ministère de la Santé évoquaient un taux d'IVG apparemment stable en juin 2013, mais estimaient qu'il était « trop tôt pour en tirer des conclusions », le temps de révélation d'une montée des IVG pouvant être plus long.

Selon la DREES (figure 6), une légère tendance à la hausse se dessine sur l'année 2013, dans un contexte marqué par la polémique mais aussi par la gratuité des IVG depuis le 31 mars 2013 [78].

Figure 6 : Évolution mensuelle du total des IVG en métropole (données DREES)



En Angleterre, le « pill scare » de 1995 avait entraîné un arrêt de la pilule chez 1% des patientes, 33% avaient poursuivi leur COP de 3/4G, 58% avaient changé pour une autre pilule (2G) et une augmentation de 8 à 9% du taux d'IVG en 1996 avait été observée. La prescription des COP de 3G par les médecins généralistes avaient, quant à elle, chuté de 53% à 18,1%.

Dans l'étude Fécond 2013 [68], les auteurs pensent que la reconfiguration du paysage contraceptif, même si elle se traduit par une hausse du recours aux méthodes moins efficaces, ne devrait cependant pas s'accompagner d'une hausse sensible des grossesses non prévues pour la population dans son ensemble. Toutefois, une augmentation pourrait se produire dans certains sous-groupes.

# CONCLUSION

Six mois après la médiatisation polémique des risques thrombo-emboliques veineux des contraceptifs œstro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, notre étude a montré une évolution dans les pratiques des médecins généralistes.

Ceux-ci ont en effet modifié leur consultation de primo-prescription de contraception. Une partie des médecins a amélioré l'information donnée aux patientes, en redonnant toute sa place à cette consultation, et a abandonné la prescription de contraceptifs œstro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération en première intention. D'autres ont cessé d'effectuer certains actes de l'examen gynécologique et ont renoncé à toute initiation de contraception. Certains médecins n'ont cependant pas apporté de modification au contenu de leur consultation de primo-prescription.

D'autre part, les médecins généralistes ont modifié les contraceptions de leurs patientes sous 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération.

Ils ont conseillé à sept patientes sur dix de changer de méthode contraceptive.

Ils ont finalement modifié la contraception chez plus d'une patiente sur deux, avec un report majoritaire vers les pilules de 2<sup>ème</sup> génération et un faible report, conforme à la tendance nationale, vers le DIU et le préservatif.

Quand ils ont renouvelé des contraceptions de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, chez près d'une patiente sur trois, c'était le plus souvent dans le respect des recommandations.

Nous avons également mis en évidence que plus d'une femme sur cinq a arrêté sa contraception sans avis médical, influencée par un sentiment d'insécurité transmis par les médias. Les chiffres définitifs de l'augmentation potentielle du taux d'IVG en 2013, conséquence de la controverse, sont toujours en attente.

Ainsi, la polémique a entraîné une amélioration des pratiques des médecins généralistes, mais elle en a détourné certains d'un de leur champ de compétences, ce qui pénalisera les femmes. En effet, le médecin traitant est le médecin de premier recours dans le suivi de celles-ci. De plus, en provoquant une certaine diversification des méthodes contraceptives utilisées, la polémique a bousculé le paysage contraceptif français.

En outre, il faut noter que la couverture médiatique a occulté le risque artériel des contraceptifs œstro-progestatifs. L'occasion de réaliser une prévention de masse sur les risques de l'association pilule et tabac, notamment chez les femmes de plus de 35 ans, n'a pas été saisie.

Des questions se posent encore.

La persistance à long terme de ces changements de pratique ainsi que la refonte du modèle contraceptif français seront à évaluer.

Mais encore, la polémique a mis en exergue que la contraception, avancée majeure dans la vie des femmes, n'est pas parfaite. Elle a des effets secondaires et est ressentie souvent comme contraignante. Il faut donc poursuivre le développement de recherches afin d'améliorer la qualité tant pharmacologique que pratique de la contraception.

Une autre étude pourrait aussi s'intéresser plus particulièrement aux difficultés de la formation des médecins généralistes, incluant une transmission efficace d'informations indépendantes par les autorités de santé et une intégration de celles-ci dans la pratique quotidienne, afin de permettre une juste prescription.





## Lettre aux professionnels de santé

Février 2014,

### **Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques**

*Information destinée aux gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes, pharmaciens et infirmiers, ainsi qu'aux centres de planification ou d'éducation familiale (CPEF) et aux centres de PMI*

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec les autorités de santé européennes et l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités concernées souhaitent vous informer des résultats d'une évaluation menée à l'échelle européenne et des données relatives au risque thromboembolique associé à certains contraceptifs hormonaux combinés<sup>1</sup> (CHC). Cette lettre s'adresse à tous les prescripteurs de contraceptifs et à tous les professionnels de santé susceptibles d'être confrontés à un cas de thrombose survenant lors de l'utilisation d'un CHC.

#### Résumé

- Cette évaluation a confirmé les conclusions antérieures selon lesquelles le risque thromboembolique veineux associé à tous les CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol) est faible.
- Les différences observées entre les CHC concernant le risque thromboembolique veineux (TEV), en fonction du type de progestatif qu'ils contiennent, sont bien documentées. Les CHC contenant les progestatifs suivants : lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate, sont ceux qui comportent le risque TEV le plus faible (cf. tableau 1 ci-dessous).
- Lors de la prescription d'un CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la thromboembolie veineuse (TEV), et à la différence de risque de TEV entre les CHC.
- Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'administration d'un contraceptif hormonal combiné pour une patiente qui n'a jusqu'alors présenté aucun problème.
- Aucune donnée n'a permis d'établir de différence au sein des CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol) en ce qui concerne le risque thromboembolique artériel (TEA) qui leur est associé.
- Chez la plupart des patientes, les bénéfices associés à l'utilisation d'un CHC sont nettement supérieurs au risque de survenue d'effets indésirables graves. L'attention doit être portée sur les facteurs de risque individuels de chaque patiente et sur la nécessité de les réévaluer régulièrement. Lors de la prescription d'un CHC, il est également important de sensibiliser les patientes aux manifestations cliniques de TEV et TEA.
- Face à une patiente présentant des symptômes de TEV, la possibilité d'une thrombose induite par un CHC doit toujours être envisagée.
- Des documents d'aide complémentaires seront mis en place pour faciliter la consultation, notamment un document d'aide à la prescription listant les points à vérifier avec les patientes afin de s'assurer de la pertinence de la prescription du CHC. Un document pour les patientes, décrivant les principaux signes et symptômes de TEV et de TEA afin de les y sensibiliser, sera également disponible.

#### Informations complémentaires

De nombreuses études ont évalué le risque de TEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) chez les utilisatrices de différents CHC. L'analyse de l'ensemble des données a permis de conclure que le risque de TEV diffère d'une spécialité à l'autre, les spécialités associées au risque le plus faible étant celles contenant les progestatifs suivants : lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate. Pour certains CHC, les données disponibles ne suffisent pas à définir le risque encouru comparé à l'utilisation de spécialités à faible risque.

Le tableau 1 ci-après rassemble les meilleures estimations du risque de TEV associé à un certain nombre de CHC contenant de l'éthinylestradiol et un progestatif, comparé au risque de TEV associé aux CHC contenant du lévonorgestrel.

Le risque de TEV associé à un CHC est inférieur à celui associé à la grossesse et à la période du post-partum.

---

<sup>1</sup> Les contraceptifs hormonaux combinés contenant de l'éthinylestradiol ou de l'estradiol associé à de la chlormadinone, du désogestrel, du dienogest, de la drospirénone, de l'étonogestrel, du gestodène, du noméggestrel, de la norelgestromine ou du norgestimate.

**Tableau 1 : Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés**

<b>Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire)</b>	<b>Risque relatif vs. lévonorgestrel</b>	<b>Incidence estimée (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)</b>
Non utilisatrice de CHC, non enceinte	-	2
Lévonorgestrel	Réf.	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5-7
Gestodène / Désogestrel / Drospirénone	1,5-2,0	9-12
Étonogestrel / Norelgestromine	1,0-2,0	6-12
Chlormadinone / Diénoest/ acétate de nomégestrol (E2)	AC <sup>1</sup>	AC <sup>1</sup>

E2 – estradiol ; AC – à confirmer

<sup>1</sup> Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités.

Les prescripteurs doivent connaître les informations sur les médicaments ainsi que les recommandations cliniques en vigueur pour choisir le contraceptif le plus adapté à chaque patiente. Le risque de TEV est maximal durant la première année d'utilisation de tout CHC, ou lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

Le risque de TEV est également plus élevé en présence de facteurs de risque individuels. Les facteurs de risque de TEV évoluent avec le temps et le risque encouru par chaque patiente doit être réévalué régulièrement. Aussi, afin de faciliter un diagnostic précoce, il est impératif de demander à toute femme présentant des manifestations cliniques de TEV, si elle prend des médicaments ou "*si elle utilise un contraceptif hormonal combiné*". Il est nécessaire de garder à l'esprit qu'une part importante des thromboses ne sont pas précédées de manifestations patentées.

Par ailleurs, il est connu que l'utilisation de CHC accroît le risque de TEA (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), mais les informations disponibles ne suffisent pas à déterminer si ce risque varie entre les différents CHC.

Aussi, le choix du CHC à utiliser doit impérativement être fait en concertation avec la patiente, après avoir discuté du niveau de risque de TEV associé aux différents CHC, de l'influence de ses facteurs de risque actuels sur le risque de TEV et de TEA, et de ses préférences.

>> *Un document d'aide à la prescription est mis à disposition des prescripteurs afin de guider la discussion entre le prescripteur et la patiente (exemplaire joint à cette lettre). Ce document peut également être transmis sur demande par l'exploitant et remis à l'occasion de visites médicales. Il est aussi téléchargeable sur son site Internet, ainsi que sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)*

>> *Des informations complémentaires destinées aux patientes seront également fournies et disponibles sur le site internet de l'ANSM.*

Les informations relatives à ces médicaments ont été mises à jour afin de refléter l'analyse des données disponibles et de rendre ces informations aussi claires que possible. L'opportunité a été également saisie pour mettre à jour les incidences de TEV afin de refléter les données les plus récentes. L'augmentation des taux de TEV est probablement liée à l'amélioration de diagnostic, à une augmentation de la notification des cas de TEV et à un accroissement de la prévalence de l'obésité au cours du temps.

### **Déclaration des effets indésirables**

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou dans le dictionnaire Vidal®.

**Les informations complémentaires, ainsi que la liste des spécialités concernées, sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)**

**DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION  
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS**

**Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).**

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
  - au cours de la première année d'utilisation ;
  - lors de la reprise d'une contraception hormonale combinée après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- La décision d'utiliser tout autre CHC que l'un de ceux associés au risque le plus faible de TEV doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
  - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
  - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
  - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :**

<input type="checkbox"/>	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique $\geq 160$ mmHg ou une pression diastolique $\geq 100$ mmHg ?
<input type="checkbox"/>	une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u>

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC**

<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui</u>

	conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?
<p><b>La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.</b></p>	

**Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :**

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;

➤ Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

**Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :**

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
- a accouché au cours des semaines précédentes.

➤ Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes** à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.

***Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou dans le dictionnaire Vidal®.***

## LORSQUE VOUS PRENEZ UN CONTRACEPTIF GESTROPROGESTATIF, VOUS DEVEZ RESPECTER PLUSIEURS PRÉCAUTIONS

- Si vous fumez, il est conseillé d'**arrêter de fumer** car le risque de thrombose artérielle augmente de façon importante lors de l'association pilule + tabac ou pilule + cannabis.
- Si vous avez des doutes sur les **facteurs et antécédents de risque thrombo-embolique dans votre famille**, consultez la fiche de la HAS : Quelle contraception pour les femmes à risque cardio-vasculaire ? ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Si vous identifiez l'une des pathologies ou facteurs de risque décrits dans cette fiche, chez vous ou chez un membre de votre famille, signalez-le immédiatement à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue ou à votre pharmacien.
- Si **une nouvelle maladie est survenue chez vous ou chez quelqu'un de votre famille** depuis la prescription initiale, vous êtes invitée à le signaler à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue sans tarder car des précautions d'emploi ou des contre-indications peuvent alors exister.
- D'**autres médicaments** (antibiotiques...), y compris délivrés sans ordonnance, peuvent diminuer l'efficacité de votre contraception œstroprogestative. Indiquez toujours à votre médecin vos autres traitements et demandez conseil à votre pharmacien.
- En cas de **chirurgie programmée, de traumatisme, fracture** et plus généralement lors de tout problème médical, signalez bien le nom de la contraception que vous prenez car il s'agit bien d'un traitement en cours.
- En cas de **long voyage en avion**, il est conseillé de vous lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées.

### Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament. Ces remontées d'information sont essentielles à la tenue de statistiques fiables et indépendantes qui orienteront, si besoin, la prise de décisions de sécurité. Vous trouverez sur le site de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le formulaire et les informations nécessaires pour vous permettre d'effectuer cette déclaration.

Ce document a été réalisé en collaboration avec la HAS.

# VOUS et... vos contraceptifs œstroprogestatifs

La contraception orale (pilule) est, parmi les moyens de contraception<sup>1</sup>, une méthode efficace et largement répandue. Les pilules œstroprogestatives ou « combinées » contiennent deux types d'hormones : des œstrogènes et des progestatifs. Il en est de même pour l'anneau vaginal et le patch.

- ◆ Ces médicaments sont **prescrits par un médecin ou une sage-femme**.
- ◆ Ces médicaments sont **dispensés par un pharmacien**.
- ◆ Ces médicaments sont **efficaces** lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions d'utilisation expliquées dans leur notice, mais nécessitent une explication orale par le médecin, la sage-femme ou le pharmacien.
- ◆ La **qualité** de ces médicaments est strictement contrôlée.

### Ce sont des médicaments.

<sup>1</sup> Les autres méthodes contraceptives efficaces sont : les dispositifs intra-utérin (stérilet), le diaphragme, la cape cervicale, l'implant contraceptif, le préservatif féminin, le préservatif masculin, les spermicides, les progestatifs injectables, la stérilisation à visée contraceptive, la contraception d'urgence.

## Comme tout médicament, les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent comporter des effets indésirables qu'il faut reconnaître le plus tôt possible

### LES EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRALEMENT PEU GRAVES

- > Les plus fréquents sont des maux de tête, dont des migraines, et des saignements irréguliers entre les règles.

L'apparition ou l'aggravation de maux de tête doit impérativement être signalée à votre médecin prescripteur.

- > D'autres troubles sont rares : troubles vaginaux (sécheresse vaginale...), modifications de l'humeur (irritabilité...) ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (œdème), augmentation ou diminution du poids, absence de règles ou douleur pendant les règles, tension ou écoulement des seins.

Tout effet indésirable apparaissant après la prise de pilule doit être signalé et discuté avec votre médecin.

### LES ACCIDENTS GRAVES MAIS RARES

- > La formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin (thrombose).

#### Le caillot sanguin peut se former ou migrer :

- dans une veine des jambes, provoquant alors une **phlébite**,
- dans une artère qui irrigue :
  - le poumon, provoquant une **embolie pulmonaire**,
  - le cerveau, provoquant un **accident vasculaire cérébral (AVC)**,
  - le cœur, provoquant un **infarctus du myocarde**.

Fumer augmente de façon importante ce risque.

**Ces accidents sont peu fréquents<sup>2</sup> mais graves ; ils doivent être pris en charge en urgence.**

## Bien reconnaître les signes qui doivent vous alerter

### LES SIGNES ÉVOCATEURS DE PHLÉBITE

- un gonflement (œdème) de l'une de vos cuisses ou jambes,
- une douleur avec ou sans gonflement d'un de vos mollets.

Dans ces cas, appelez ou consultez immédiatement votre médecin traitant, le médecin prescripteur ou le pharmacien.

Si ce n'est pas possible, appelez le SAMU-Centre 15 ou présentez-vous au service des urgences d'un hôpital ou d'une clinique.

### D'AUTRES SIGNES NÉCESSITANT UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

#### > évocateurs d'embolie pulmonaire :

- un essoufflement brutal, au repos ou inhabituel lors d'activités (montée d'escalier, conversation téléphonique...),
- la survenue de crachats sanglants,
- une accélération des battements du cœur (tachycardie), inhabituelle, inexpliquée et persistante surtout si associée à un des signes précédents ;

#### > évocateurs d'infarctus du myocarde :

- une douleur dans la poitrine, souvent intense, angoissante, irradiant ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les deux bras et ne cédant pas en moins d'une minute ;

#### > évocateurs d'un accident vasculaire :

- une déformation ou engourdissement brutal de la bouche,
- une faiblesse ou engourdissement soudain d'un côté du corps, bras ou jambe,
- des difficultés à parler,
- une perte ou anomalie de la vision.

Ces signes peuvent s'accompagner de vertiges ou de maux de tête intenses.

**Dans ces cas, appelez immédiatement le SAMU - Centre 15**

Ces accidents peuvent être graves mais sont rares.

<sup>2</sup> Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - Rapport (26/03/2013) disponible sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

# ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRES

**Objet : Thèse de médecine générale Août 2013**

Madame, Monsieur,

Interne en médecine générale à Paris Descartes, je réalise un travail de recherche afin d'évaluer l'impact de la polémique concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations (3/4G) sur les prescriptions de contraception des médecins généralistes.

Suite à votre accord téléphonique, je sollicite votre participation en vous invitant à répondre à :

1) **un questionnaire sur l'évolution de vos pratiques** en matière de primoprescription de contraception suite à l'agitation médiatique de ces derniers mois.

2) **des fiches à remplir, par vous-même**, lors de **toute consultation de patientes sous 3/4G**, que la contraception en soit le motif ou non, interrogeant la modification ou non de cette contraception.

L'objectif est d'inclure 5 femmes sur une période de 2 mois (jusqu'au 31 novembre 2013). Vous pourriez demander en fin de chaque consultation de femme en âge de procréer quelle est sa contraception. Si elle est sous 3/4G, vous lui proposerez de participer à cette étude.

Ces deux questionnaires sont anonymes et à remplir par vos soins.

Si vous n'avez pu inclure les 5 patientes d'ici la fin de cette étude, merci de me renvoyer cependant le questionnaire sur l'évolution de vos pratiques et les fiches patientes que vous aurez pu remplir.

En vous remerciant, je reste à votre disposition pour de plus amples informations aux coordonnées ci-dessous.

COMBASTEIX Claire  
34 rue des Ardoines  
94400 Vitry sur Seine  
clairecombasteix@hotmail.fr  
06.25.53.53.57

## EVOLUTION DE VOS PRATIQUES EN MATIERE DE CONTRACEPTION

Merci de cocher la/les réponse(s) choisie(s). Chaque question peut avoir plusieurs réponses.

### VOTRE PROFIL

Vous êtes : un homme  une femme

Vous travaillez dans le ..... arrondissement.

Vous consultez : sur rendez-vous  sans rendez-vous (>50% du temps)

Recevez-vous des visiteurs médicaux ? oui  non

Quelle formation en gynécologie avez-vous reçue ?  
 théorique  stage d'externat   
 stage d'internat  DU/DIU  FMC

Vous faites des primoprescriptions de contraception :  
 rarement  de temps en temps   
 souvent  jamais

*Si votre réponse est " jamais ", votre participation à ce questionnaire s'arrête ici.*

### VOTRE PRATIQUE de la PRESCRIPTION de CONTRACEPTION AVANT et APRES la POLEMIQUE

		AVANT	APRES
<b>Quels actes gynécologiques pratiquez-vous ?</b>  toucher vaginal examen avec speculum frottis pose de DIU retrait de DIU pose d'implant retrait d'implant aucun de ces items		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Lorsqu'une femme en âge de procréer consulte, vous vérifiez sa contraception :</b>	toujours souvent rarement jamais	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Quelle méthode contraceptive prescrivez-vous le plus ?</b>	pilule 2G pilule 3/4G pilule progestative implant patch anneau DIU au cuivre DIU hormonal préservatif aucune	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>



			AVANT	APRES
Faites-vous des primoprescriptions de pilules 3/4G ?	Oui	Par habitude de prescription Car elles sont mieux tolérées Par respect de la demande des patientes Autre motif: .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Non	Car vous les prescrivez en 2 <sup>ème</sup> intention uniquement Car vous avez constaté un effet indésirable chez une patiente Car vous en connaissez les surrisques Autre motif : .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Votre consultation de primoprescription de contraception est-elle le plus souvent une consultation dédiée à ce motif ? oui non Son contenu inclus : un interrogatoire exhaustif sur les antécédents une explication des risques des différents contraceptifs une exposition de toutes les méthodes contraceptives à l'oral une exposition des méthodes à l'aide d'un support (réglettes ...) la proposition d'un seul contraceptif la proposition d'un DIU aux nullipares			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dans quel(s) cas prescriviez-vous un bilan de thrombophilie avant une primoprescription de contraception ? systématiquement si antécédent évocateur si prescription de pilule 3/4G jamais			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Avez-vous cessé de faire des primoprescriptions de contraception (3/4G et autres) suite à la polémique ? oui  non

Avez-vous fait ou allez-vous faire une formation sur la contraception suite à la polémique ? oui  non

### A PROPOS DE LA POLEMIQUE

Par quelle source avez-vous pris connaissance de la polémique ?  
 FMC  HAS/ANSM  revue médicale   
 correspondant spécialiste  les médias  vos patientes

Avez-vous connaissance des points d'information de l'ANSM et la HAS en 2012 ? oui  non

### COMMENTAIRES LIBRES

.....

.....

.....

.....

.....

## FICHE PATIENTE

Ce questionnaire est à remplir par vos soins.

Vous pouvez introduire le fait que vous allez parler de contraception à votre patiente par le commentaire suivant :  
 “ Madame, je participe à une étude pour une thèse de doctorat en médecine générale au sujet de l'évolution des prescriptions de contraception suite à la polémique sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Si vous me le permettez, nous allons donc rediscuter de votre contraception. Le questionnaire que je remplis est anonyme. ”

### CARACTERISTIQUES DE LA PATIENTE

- Êtes-vous son médecin traitant ? oui  non
- Quel âge a-t-elle ? ..... ans
- A-t-elle des enfants ? oui  non
- A-t-elle des facteurs de risque cardio-vasculaire ? oui  non
- A-t-elle des antécédents personnels ou familiaux de thrombo-embolie veineuse ? oui  non
- Ces données étaient-elles notées dans votre dossier ? oui  non

### SA CONTRACEPTION

- A-t-elle arrêté spontanément sa pilule ? oui  non
- Veut-elle changer de contraception ? oui  non
- Pense-t-elle courir un risque avec sa pilule ? oui  non
- A-t-elle connaissance de la polémique sur les 3/4G ? oui  non

### PRIMO PRESCRIPTEUR DE SA CONTRACEPTION

- Qui est le primoprescripteur de sa 3/4G ? vous  sage femme  autre médecin généraliste  dermatologue  gynécologue  autre  : .....

*Si c'est vous-même :*

- L'aviez-vous prescrite en 1<sup>ère</sup> intention ? oui  non   
*Si oui, en aviez-vous exposé les risques ?* oui  non
- Ou bien, l'aviez-vous prescrite en 2<sup>ème</sup> intention ? oui  non   
*Si oui, car la pilule 2G était mal tolérée ?* oui  non   
 pour un autre motif  : .....

### QUELLE ATTITUDE ADOPTEZ-VOUS ?.

- Vous lui conseillez de changer de contraception :** oui  non
- Vous lui **expliquez les différents moyens de contraception** et la laissez choisir : oui  non   
*Si oui, lui donnez-vous ces explications à l'aide d'un support (matériel de démonstration...) ?* oui  non
- Vous lui **proposez une méthode préférentiellement :** oui  non   
*Si oui, laquelle ? : .....*

Vous **renouvelez ou laissez poursuivre sa prescription de pilule 3/4G** car :

- elle a été prescrite en 2<sup>ème</sup> intention
- elle a été prescrite en 1<sup>ère</sup> intention mais est bien tolérée
- elle a été prescrite en 1<sup>ère</sup> intention mais est prise depuis > 1 an
- vous respectez le choix de la patiente après lui avoir expliqué les risques
- vous lui conseillez d'aller consulter son gynécologue
- autre motif : .....

**Votre prescription de contraception à la fin de cette consultation :**

- |  |  |
|--|--|
| pilule 2G <input type="checkbox"/>           | pilule 3/4G <input type="checkbox"/>                           |
| pilule progestative <input type="checkbox"/> | implant <input type="checkbox"/>                               |
| patch <input type="checkbox"/>               | anneau <input type="checkbox"/>                                |
| DIU au cuivre <input type="checkbox"/>       | DIU hormonal <input type="checkbox"/>                          |
| aucune <input type="checkbox"/>              | car :  |
|  | elle n'a plus besoin de contraception <input type="checkbox"/> |
|  | elle choisit les préservatifs <input type="checkbox"/>         |
|  | vous refusez de renouveler sa 3/4G <input type="checkbox"/>    |
|  | elle va consulter son gynécologue <input type="checkbox"/>     |
|  | autre motif : ..... <input type="checkbox"/>                   |

# ANNEXE 3 : RESULTATS

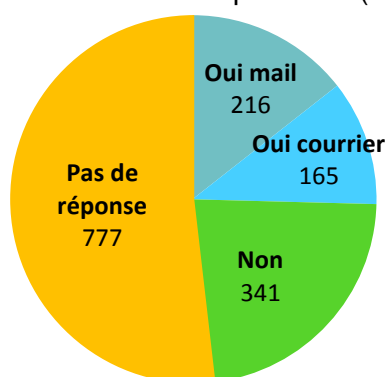
## I. EFFECTIFS

### Paris

1499 médecins ont été appelés.

25% ont répondu « oui » pour l'envoi du questionnaire dont 43% par courrier et 57% par mail. 23% ont répondu « non ». 52% des médecins n'ont pu être joints (Figure 1).

Figure 1 : Réponses des appels aux médecins parisiens (n = 1499)



Les raisons du refus de participer à ce travail ont parfois pu être relevées. (Tableau I).

Tableau I : Explications données par les médecins parisiens refusant d'être inclus

Pas de justification	28%
Manque de temps	23%
Médecine orientée non généraliste	19%
Ne fait pas de gynécologie	19%
Pré-retraite	6%
Pas intéressé par sujet	2%
Ne répond pas aux thèses	1%
Médecin en arrêt maladie	1%
Médecin de > 80 ans	<1%
Médecin décédé	<1%
Non voyant	<1%

165 courriers ont été envoyés et 40 reçus, soit un taux de réponse de 24%.

216 mails ont été envoyés et 62 reçus, soit un taux de réponse de 29%.

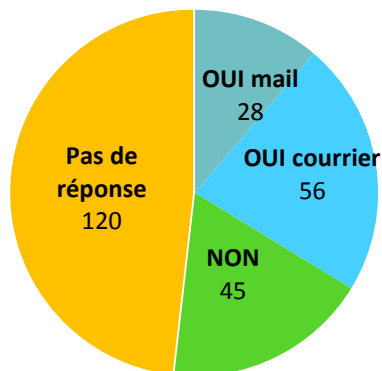
Dans les courriers et mails reçus, il y avait systématiquement les questionnaires médecins. Concernant les fiches patientes, 72 ont été reçues par courriers, le nombre de médecin ayant rempli au moins une fiche patiente est de 50%. 43 ont été reçues par mail, 31% des médecins ayant répondu par mail ont rempli au moins une fiche patiente.

## Bordeaux

249 médecins ont été appelés.

34% ont répondu « oui » pour l'envoi du questionnaire dont 67% par courrier et 33% par mail. 18% ont répondu « non ». 58% des médecins n'ont pu être joints (Figure 2).

Figure 2 : Réponses des appels aux médecins bordelais (n = 249)



Les raisons du refus de participer à ce travail ont pu être relevées pour certains médecins (Tableau II).

Tableau II : Explications données par les médecins bordelais pour ne pas être inclus

Pas de justification	22%
Manque de temps	11%
Médecine orientée non généraliste	13%
Ne fait pas de gynécologie	40%
Pré-retraite	7%
Pas intéressé par sujet	2%
Ne répond pas aux thèses	5%

56 courriers ont été envoyés et 19 reçus soit un taux de réponse de 34%.

28 mails ont été envoyés et 9 reçus soit un taux de réponse de 32%.

Dans les courriers et mails reçus, il y avait systématiquement les questionnaires médecins.

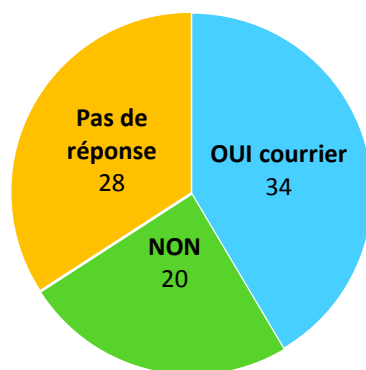
Concernant les fiches patientes, j'en ai reçu 46 par courriers, le nombre de médecin ayant rempli au moins une fiche patiente est de 68% et 3 par mail, 22% des médecins ayant répondu par mail ont rempli au moins une fiche patiente.

## Angoulême

82 médecins ont été appelés.

41,5% ont répondu « oui » pour l'envoi du questionnaire et 100% par courrier. 24,5% ont répondu « non ». 34% des médecins n'ont pu être joints (Figure 3).

Figure 3 : Réponses des appels aux médecins angoumoisins (n = 82)



La raison du refus de participer à ce travail a pu être relevée pour certains médecins (Tableau III).

Tableau III : Explications données par les médecins angoumoisins pour ne pas être inclus

Pas de justification	25%
Manque de temps	40%
Médecine orientée non généraliste	20%
Ne fait pas de gynécologie	10%
Pas intéressé par sujet	5%

34 courriers ont été envoyés et 17 reçus soit un taux de réponse de 50%.

17 questionnaires médecins et 55 fiches patientes ont été reçus.

Le nombre de médecin ayant rempli au moins une fiche patiente est de 82%.

## II. ANALYSE QUESTIONNAIRES MEDECINS

### *Profil*

Tableau IV : Analyse des âges des médecins inclus

	Moyenne	Médiane	Le plus jeune	Le plus vieux	< 40 ans	≥ 60 ans
<b>Paris</b>	53,82 ans	58 ans	27 ans	69 ans	13,72%	34,31%
<b>Bordeaux</b>	51,44 ans	53 ans	31 ans	68 ans	14,29%	25%
<b>Angoulême</b>	51,76 ans	55 ans	33 ans	65 ans	23,53%	23,53%

Tableau V : Effectifs (n = 102) et pourcentages (%) de médecins selon l'arrondissement de Paris dans lequel ils travaillent

	Effectif	Pourcentage
<b>1</b>	2	1,96
<b>2</b>	1	0,98
<b>3</b>	1	0,98
<b>4</b>	2	1,96
<b>5</b>	6	5,88
<b>6</b>	1	0,98
<b>7</b>	1	0,98

<b>8</b>	1	0,98
<b>9</b>	4	3,92
<b>10</b>	8	7,84
<b>11</b>	7	6,86
<b>12</b>	8	7,84
<b>13</b>	3	2,94
<b>14</b>	7	6,86
<b>15</b>	8	7,84
<b>16</b>	2	1,96
<b>17</b>	2	1,96
<b>18</b>	10	9,80
<b>19</b>	12	11,76
<b>20</b>	13	12,75
<b>Pas de réponse</b>	3	2,94

Tableau VI : Répartition des médecins inclus selon leur sexe, par ville d'exercice

	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>Paris n (%)</b>	37 (36,27)	61 (59,80)	4
<b>Bordeaux n (%)</b>	10 (35,71)	18 (64,29)	0
<b>Angoulême n (%)</b>	5 (29,41)	12 (70,59)	0

Tableau VII : Répartition des médecins inclus, selon leur mode d'exercice (sur rendez-vous ou sans rendez-vous à plus de 50% de leur temps de travail)

	<b>Sur rendez-vous</b>	<b>Sans rendez-vous</b>
<b>Paris n (%)</b>	58 (56,86)	44 (43,14)
<b>Bordeaux n (%)</b>	20 (71,43)	8 (28,57)
<b>Angoulême n (%)</b>	12 (70,59)	5 (29,41)

Tableau VIII : Répartition des médecins inclus selon qu'ils reçoivent des visiteurs médicaux ou non, par ville d'exercice

	<b>Visiteurs médicaux</b>	<b>Pas de visiteurs</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>Paris n (%)</b>	63 (61,76)	37 (36,27)	2
<b>Bordeaux n (%)</b>	20 (71,43)	8 (28,57)	0
<b>Angoulême n (%)</b>	10 (58,82)	7 (41,18)	0

Tableau IX : Répartition des médecins selon la formation en gynécologie qu'ils ont reçue

	<b>Théorique</b>	<b>Externat</b>	<b>Internat</b>	<b>DU/DIU</b>	<b>FMC</b>
<b>Paris n (%)</b>	81 (79,41)	50 (49,02)	19 (18,63)	15 (14,71)	46 (45,10)
<b>Bordeaux n (%)</b>	23 (82,14)	20 (71,43)	2 (7,14)	0	14 (50,0)
<b>Angoulême n (%)</b>	14 (82,35)	10 (58,82)	2 (11,76)	1 (5,88)	12 (70,59)

Tableau X : Répartition des médecins généralistes selon la fréquence de leur primo-prescription de contraceptions

	Souvent	Temps en temps	Rarement	Jamais
<b>Paris n (%)</b>	41 (40,20)	47 (46,08)	10 (9,80)	4 (3,92)
<b>Bordeaux n (%)</b>	4 (14,29)	18 (64,29)	4 (14,29)	2 (7,14)
<b>Angoulême n (%)</b>	7 (41,18)	9 (52,94)	1 (5,88)	0

### ***Pratique de la prescription de contraception avant et après la polémique sur les COP de 3/4G***

Tableau XI : Evolution de la pratique d'actes gynécologiques par les médecins généralistes

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>TV</b>	Paris	65 (66,33)	59 (60,20)
	Bordeaux	18 (69,23)	18 (69,23)
	Angoulême	14 (82,35)	14 (82,35)
<b>Spéculum</b>	Paris	45 (45,92)	44 (44,90)
	Bordeaux	13 (50,00)	13 (50,00)
	Angoulême	14 (82,35)	14 (82,35)
<b>Frottis</b>	Paris	29 (29,59)	30 (30,61)
	Bordeaux	10 (38,46)	10 (38,46)
	Angoulême	13 (76,47)	13 (76,47)
<b>Pose DIU</b>	Paris	11 (11,22)	11 (11,22)
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	2 (11,76)	3 (17,65)
<b>Retrait DIU</b>	Paris	20 (20,41)	21 (21,43)
	Bordeaux	1 (3,85)	1 (3,85)
	Angoulême	3 (17,65)	3 (17,65)
<b>Pose implant</b>	Paris	13 (13,26)	11 (11,22)
	Bordeaux	3 (11,54)	3 (11,54)
	Angoulême	3 (17,65)	5 (29,41)
<b>Retrait implant</b>	Paris	13 (13,26)	12 (12,24)
	Bordeaux	3 (11,54)	3 (11,54)
	Angoulême	3 (17,65)	3 (17,65)
<b>Aucun</b>	Paris	24 (24,49)	28 (28,57)
	Bordeaux	6 (23,08)	6 (23,08)
	Angoulême	1 (5,88)	1 (5,88)
<b>Pas de réponse</b>	Paris	6	6
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	1	1

Tableau XII : Evolution de la vérification de la contraception de leurs patientes, par les médecins généralistes, lors de toute consultation

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>Toujours</b>	Paris	38 (38,77)	39 (39,80)
	Bordeaux	7 (26,92)	7 (26,92)
	Angoulême	8 (47,06)	8 (47,06)
<b>Souvent</b>	Paris	39 (39,80)	40 (40,82)
	Bordeaux	13 (50,00)	13 (50,00)
	Angoulême	4 (23,53)	5 (29,41)
<b>Rarement</b>	Paris	13 (13,26)	11 (11,22)
	Bordeaux	6 (23,08)	6 (23,08)
	Angoulême	5 (29,41)	3 (17,65)
<b>Jamais</b>	Paris	2 (2,04)	2 (2,04)
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	0	0
<b>Pas de réponse</b>	Paris	6	6
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	0	1

Tableau XIII : Evolution du type de méthode contraceptive la plus fréquemment prescrite

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>2G</b>	Paris	58 (59,18)	86 (87,75)
	Bordeaux	18 (69,23)	26 (100)
	Angoulême	13 (76,47)	15 (88,23)
<b>3/4G</b>	Paris	38 (38,77)	8 (8,16)
	Bordeaux	14 (53,85)	0
	Angoulême	7 (41,18)	0
<b>Progestative</b>	Paris	7 (7,14)	7 (7,14)
	Bordeaux	6 (23,08)	6 (23,08)
	Angoulême	3 (17,65)	2 (11,76)
<b>Implant</b>	Paris	0	0
	Bordeaux	3 (11,54)	3 (11,54)
	Angoulême	1 (5,88)	1 (5,88)
<b>Patch</b>	Paris	1 (1,02)	1 (1,02)
	Bordeaux	3 (11,54)	2 (7,69)
	Angoulême	1 (5,88)	0
<b>Anneau</b>	Paris	2 (2,04)	1 (1,02)
	Bordeaux	4 (15,38)	3 (11,54)
	Angoulême	1 (5,88)	0
<b>DIUc</b>	Paris	2 (2,04)	2 (2,04)
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	0	0
<b>DIUh</b>	Paris	0	0
	Bordeaux	1 (3,85)	1 (3,85)
	Angoulême	0	0
<b>Préservatif</b>	Paris	0	0
	Bordeaux	6 (23,08)	6 (23,08)
	Angoulême	0	0
<b>Aucune</b>	Paris	0	0
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	0	0
<b>Pas de réponse</b>	Paris	6	6
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	1	2



Tableau XIV : Evolution de la réalisation d'initiation de COP de 3/4G par les médecins généralistes inclus

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>Oui</b>	Paris	54 (68,35)	23 (32,86)
	Bordeaux	18 (72,0)	7 (31,82)
	Angoulême	13 (76,47)	1 (10,0)
<b>Non</b>	Paris	25 (31,65)	47 (67,14)
	Bordeaux	7 (28,0)	15 (68,18)
	Angoulême	4 (23,53)	9 (90,0)
<b>Pas de réponse</b>	Paris	19	28
	Bordeaux	1	4
	Angoulême	0	7

Tableau XV : Motifs de prescription de pilules de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention, avant et après la polémique

		AVANT n (% [IC])	APRES n (% [IC])
<b>Habitude de prescription</b>	Paris	36 (66,67)	11 (47,83)
	Bordeaux	9 (50)	2 (28,57)
	Angoulême	7 (53,85)	0
	TOTAL	52 (61,18 [50,82 – 71,54])	13 (41,94 [24,56 – 59,31])
<b>Mieux tolérées</b>	Paris	25 (46,30)	12 (52,17)
	Bordeaux	9 (50)	2 (28,57)
	Angoulême	7 (53,85)	1 (100)
	TOTAL	41 (48,24 [37,61 - 58,86])	15 (48,39 [30,79 - 65,98])
<b>Respect de la demande des patientes</b>	Paris	34 (62,96)	19 (82,61)
	Bordeaux	9 (50)	7 (100)
	Angoulême	3 (23,08)	0
	TOTAL	46 (54,12 [43,52 - 64,71])	26 (83,87)
<b>Autre motif</b>	Paris	12 (22,22)	5 (21,74)
	Bordeaux	2 (11,11)	0
	Angoulême	3 (23,08)	0
	TOTAL	17 (20,00 [11,5 - 28,5])	5 (16,13)

Tableau XVI : Evolutions des motifs de non primo-prescription de pilules de 3/4G

		<b>AVANT</b> n (% [IC])	<b>APRES</b> n (% [IC])
<b>Uniquement en 2<sup>ème</sup> intention</b>	Paris	20 (80,0)	29 (61,70)
	Bordeaux	6 (85,71)	8 (53,33)
	Angoulême	1 (25,0)	4 (44,44)
	TOTAL	27 (75,0)	41 (57,75 [46,26 - 69,24])
<b>Effet indésirable constaté</b>	Paris	2 (8,0)	4 (8,51)
	Bordeaux	4 (57,14)	4 (26,67)
	Angoulême	0	0
	TOTAL	6 (16,67)	8 (11,27)
<b>Connaissance des surrisques</b>	Paris	11 (44,0)	30 (63,83)
	Bordeaux	2 (28,57)	11 (73,33)
	Angoulême	4 (100)	6 (66,67)
	TOTAL	17 (47,22 [30,91 - 63,53])	47 (66,20 [55,19 - 77,2])
<b>Autre motif</b>	Paris	12 (48,0)	11 (23,40)
	Bordeaux	2 (28,57)	2 (13,33)
	Angoulême	0	1 (11,11)
	TOTAL	14 (38,89 [22,96 - 54,81])	14 (19,72 [10,46 - 28,97])

Tableau XVII : Proportion de consultations de primo-prescription de contraception dédiée à ce motif, avant/après la polémique

		<b>AVANT n (%)</b>	<b>APRES n (%)</b>
<b>Oui</b>	Paris	48 (48,98)	53 (54,08)
	Bordeaux	16 (61,54)	16 (61,54)
	Angoulême	13 (76,47)	12 (70,59)
<b>Non</b>	Paris	42 (42,86)	37 (37,75)
	Bordeaux	10 (38,46)	10 (38,46)
	Angoulême	4 (23,53)	4 (23,53)
<b>Pas de réponse</b>	Paris	8	8
	Bordeaux	0	0
	Angoulême	0	1

Tableau XVIII : Evolution du contenu de la consultation de primo-prescription de contraception

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>Interrogatoire exhaustif</b>	Paris	91 (92,86)	89 (90,82)
	Bordeaux	23 (88,46)	24 (92,31)
	Angoulême	16 (94,12)	13 (76,47)
<b>Explication des risques</b>	Paris	75 (76,53)	82 (83,67)
	Bordeaux	20 (76,92)	22 (84,61)
	Angoulême	15 (88,23)	13 (76,47)
<b>Exposition orale des méthodes</b>	Paris	65 (66,33)	68 (69,39)
	Bordeaux	12 (46,15)	14 (53,85)
	Angoulême	11 (64,71)	9 (52,94)
<b>Exposition avec un support</b>	Paris	8 (8,16)	9 (9,18)
	Bordeaux	3 (11,54)	3 (11,54)
	Angoulême	2 (11,76)	2 (11,76)
<b>Un seul contraceptif proposé</b>	Paris	31 (31,63)	28 (28,57)
	Bordeaux	9 (34,61)	8 (30,77)
	Angoulême	3 (17,65)	2 (11,76)
<b>Proposition DIU aux nullipares</b>	Paris	33 (33,67)	36 (36,73)
	Bordeaux	7 (26,92)	9 (34,61)
	Angoulême	2 (11,76)	4 (23,53)
<b>Pas de réponse</b>	Paris	6	6
	Bordeaux	2	2
	Angoulême	1	1

Tableau XIX : Evolution des indications de prescription d'un bilan de thrombophilie avant toute primo-prescription de contraception

		AVANT n (%)	APRES n (%)
<b>Systematique</b>	Paris	11 (11,22)	10 (10,20)
	Bordeaux	4 (15,38)	4 (15,38)
	Angoulême	2 (11,76)	2 (11,76)
<b>Si antécédent</b>	Paris	65 (66,33)	64 (65,31)
	Bordeaux	18 (26,23)	20 (76,92)
	Angoulême	12 (70,59)	12 (70,59)
<b>Si prescription 3/4G</b>	Paris	5 (5,10)	6 (6,12)
	Bordeaux	1 (3,85)	1 (3,85)
	Angoulême	0	1 (5,88)
<b>Jamais</b>	Paris	14 (14,29)	12 (12,24)
	Bordeaux	3 (11,54)	2 (7,69)
	Angoulême	2 (11,76)	2 (11,76)
<b>Pas de réponse</b>	Paris	8	12
	Bordeaux	1	0
	Angoulême	1	1

Tableau XX : Proportion des médecins généralistes inclus ayant arrêté d'initier des contraceptions suite à la polémique

	Oui	Non	Pas de réponse
Paris n (%)	56 (57,14)	35 (35,71)	7
Bordeaux n (%)	19 (73,08)	7 (26,92)	0
Angoulême n (%)	12 (70,59)	4 (23,53)	1

Tableau XXI : Proportion de médecins généralistes ayant ou voulant faire une formation sur la contraception, suite à la polémique

	Oui	Non	Pas de réponse
Paris n (%)	13 (14,13)	78 (84,78)	7
Bordeaux n (%)	4 (15,38)	22 (84,61)	0
Angoulême n (%)	3 (17,65)	14 (82,35)	0

## A propos de la polémique

Tableau XXII : Sources par lesquelles les médecins généralistes inclus ont pris connaissance de la polémique

	HAS/ ANSM	Revue médicale	FMC	Correspondant spécialiste	Médias	Patientes
Paris n (%)	36 (36,73)	43 (43,88)	9 (9,18)	3 (3,06)	77 (78,57)	26 (26,53)
Bordeaux n (%)	11 (42,31)	13 (50)	4 (15,38)	0	19 (73,08)	6 (23,08)
Angoulême n (%)	5 (29,41)	9 (52,94)	2 (11,76)	0	16 (94,12)	4 (23,53)

7 médecins parisiens n'ont pas répondu à cette question.

Tableau XXIII : Proportion de médecins généralistes ayant connaissance des points d'information des l'ANSM et de la HAS de 2012

	Oui	Non	Pas de réponse
Paris n (%)	57 (58,16)	29 (29,59)	12
Bordeaux n (%)	17 (65,38)	6 (23,08)	3
Angoulême n (%)	12 (70,59)	4 (23,53)	1

## III. RESULTATS FICHES-PATIENTES

### Caractéristiques de la patiente

Tableau XXIV : Proportion de cas où le médecin ayant rempli la fiche-patiente était le médecin traitant de la patiente

	Médecin traitant	Non médecin traitant	Pas de réponse
Paris n (%)	80 (72,07)	30 (27,30)	1
Bordeaux n (%)	38 (79,17)	10 (20,83)	0
Angoulême n (%)	52 (94,54)	3 (5,46)	0

Tableau XXV : Âge des patientes incluses

	Âge moyen	Âge médian	Âge minimum	Âge maximum
<b>Paris</b>	28,6 ans	28 ans	19 ans	52 ans
<b>Bordeaux</b>	26,5 ans	24 ans	17 ans	47 ans
<b>Angoulême</b>	28,5 ans	28 ans	14 ans	45 ans

Tableau XXVI : Proportion de patientes ayant au moins un enfant

	A des enfants	N'a pas d'enfants
<b>Paris n (%)</b>	35 (31,53)	76 (68,47)
<b>Bordeaux n (%)</b>	10 (20,83)	38 (79,17)
<b>Angoulême n (%)</b>	25 (45,45)	30 (54,54)

Tableau XXVII : Proportion de patientes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire

	A des facteurs de risques cardio-vasculaires	N'a pas de facteurs de risque cardiovasculaires
<b>Paris n (%)</b>	7 (6,31)	104 (93,69)
<b>Bordeaux n (%)</b>	5 (10,42)	43 (89,58)
<b>Angoulême n (%)</b>	6 (10,91)	49 (89,09)

Tableau XXVIII : Proportion de patientes ayant des antécédents thrombo-emboliques veineux

	A des antécédents thromboemboliques veineux	N'a pas d'antécédent thromboembolique veineux
<b>Paris n (%)</b>	7 (6,31)	104 (93,69)
<b>Bordeaux n (%)</b>	5 (10,0)	43 (90,0)
<b>Angoulême n (%)</b>	1 (2,0)	54 (98,0)

Tableau XXIX : Proportion de dossiers dans lesquels les informations demandées, pour chaque patiente incluse, étaient inscrites

	Données inscrites dans le dossier	Données non inscrites	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	68 (61,26)	41 (36,94)	2
<b>Bordeaux n (%)</b>	32 (66,67)	16 (33,33)	0
<b>Angoulême n (%)</b>	45 (81,82)	9 (16,36)	1

## Sa contraception

Tableau XXX : Proportion de patientes ayant arrêté spontanément leur pilule suite à la polémique

	A arrêté spontanément sa pilule	N'a pas arrêté spontanément sa pilule	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	32 (28,83)	77 (69,37)	2
<b>Bordeaux n (%)</b>	8 (16,67)	39 (81,25)	1
<b>Angoulême n (%)</b>	10 (18,18)	43 (78,18)	2

Tableau XXXI : Proportion de patientes voulant changer de contraception, suite à la polémique

	Veut changer de pilule	Ne veut pas changer de pilule	Pas de réponse
Paris n (%)	50 (45,04)	57 (51,35)	4
Bordeaux n (%)	22 (45,83)	26 (54,17)	0
Angoulême n (%)	29 (52,73)	23 (41,82)	3

Tableau XXXII : Proportion de patientes pensant courir un risque avec leur contraception, suite à la polémique

	Pense courir un risque	Ne pense pas courir un risque	Pas de réponse
Paris n (%)	50 (45,04)	58 (52,25)	3
Bordeaux n (%)	21 (43,75)	25 (52,08)	2
Angoulême n (%)	26 (47,27)	26 (47,70)	3

Tableau XXXIII : Proportion de patientes connaissant la polémique sur les pilules de 3/4G

	A connaissance de la polémique	N'a pas connaissance de la polémique	Pas de réponse
Paris n (%)	100 (90,09)	9 (8,11)	2
Bordeaux n (%)	46 (95,83)	2 (4,17)	0
Angoulême n (%)	51 (92,73)	2 (3,64)	2

## ***Primo-prescripteur de sa contraception***

Tableau XXXIV : Spécialité du primo-prescripteur de la pilule de 3/4G en cours d'utilisation chez les femmes incluses

	MG* de l'étude	Autre MG*	Gynécologue	Dermatologue	Sage-femme	Autre	Pas de réponse
Paris n (%)	14 (12,61)	16 (14,41)	75 (67,57)	4 (3,6)	0	2 (1,8)	0
Bordeaux n (%)	4 (8,33)	10 (20,83)	33 (68,75)	0	0	1 (2,08)	0
Angoulême n (%)	18 (32,73)	6 (10,91)	28 (50,91)	1	0	0	2

\* MG = médecin généraliste

Tableau XXXV : Proportion de primo-prescriptions de pilules de 3/4G, réalisées en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention, pour les patientes incluses chez lesquelles la contraception a été prescrite par les médecins généralistes de l'étude

	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention
Paris n (%)	12 (85,71)	2 (14,29)
Bordeaux n (%)	3 (75,0)	1 (25,0)
Angoulême n (%)	11 (61,11)	7 (38,89)

Tableau XXXVI : Proportion de patientes chez lesquelles le médecin généraliste ayant rempli la fiche avait exposé les risques de cette pilule lorsqu'il lui a prescrit la pilule de 3/4G en 1<sup>ère</sup> intention

	Oui	Non
Paris n (%)	11 (91,67)	1 (8,33)
Bordeaux n (%)	3 (100)	0
Angoulême n (%)	5 (45,45)	6 (54,54)

### Si vous l'aviez prescrite en 2<sup>ème</sup> intention, était-ce parce que la pilule 2G était mal tolérée ou pour un autre motif ?

Dans 50% des cas, les médecins parisiens qui avaient prescrit la pilule en 2<sup>ème</sup> intention l'ont fait car la pilule de 2G avait été mal tolérée et dans 50% pour un autre motif (prescription d'un anneau vaginal pour cause d'oublis de la pilule).

Dans 100% des cas les médecins des deux autres villes ont prescrit une pilule de 3/4G car la première contraception prescrite avait été mal tolérée.

### Quelle attitude adoptez-vous ?

Tableau XXXVII : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes de l'étude conseillent de changer de contraception

	Oui	Non	Pas de réponse
Paris n (%)	74 (66,67)	34 (30,63)	3
Bordeaux n (%)	35 (72,92)	10 (20,83)	3
Angoulême n (%)	44 (80,0)	10 (18,18)	1

Tableau XXXVIII : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes expliquent les différents moyens et les laissent choisir leur contraception.

Et, si oui, proportion de médecins donnant ces explications à l'aide d'un support visuel.

	EXPLICATION ET CHOIX			SUPPORT VISUEL		
	Oui	Non	Pas de réponse	Oui	Non	Pas de réponse
Paris n (%)	75 (67,57)	29 (26,13)	7	19 (25,33)	50 (66,67)	6
Bordeaux n (%)	29 (60,42)	14 (29,17)	5	2 (6,90)	21 (72,41)	6
Angoulême n (%)	36 (65,45)	12 (21,82)	7	8 (22,22)	28 (77,78)	0
TOTAL n (%) [IC]	140 (71,79 [65,48 - 78,11])	55 (28,21)		29 (22,66 [15,4 - 29,91])	99 (77,34)	

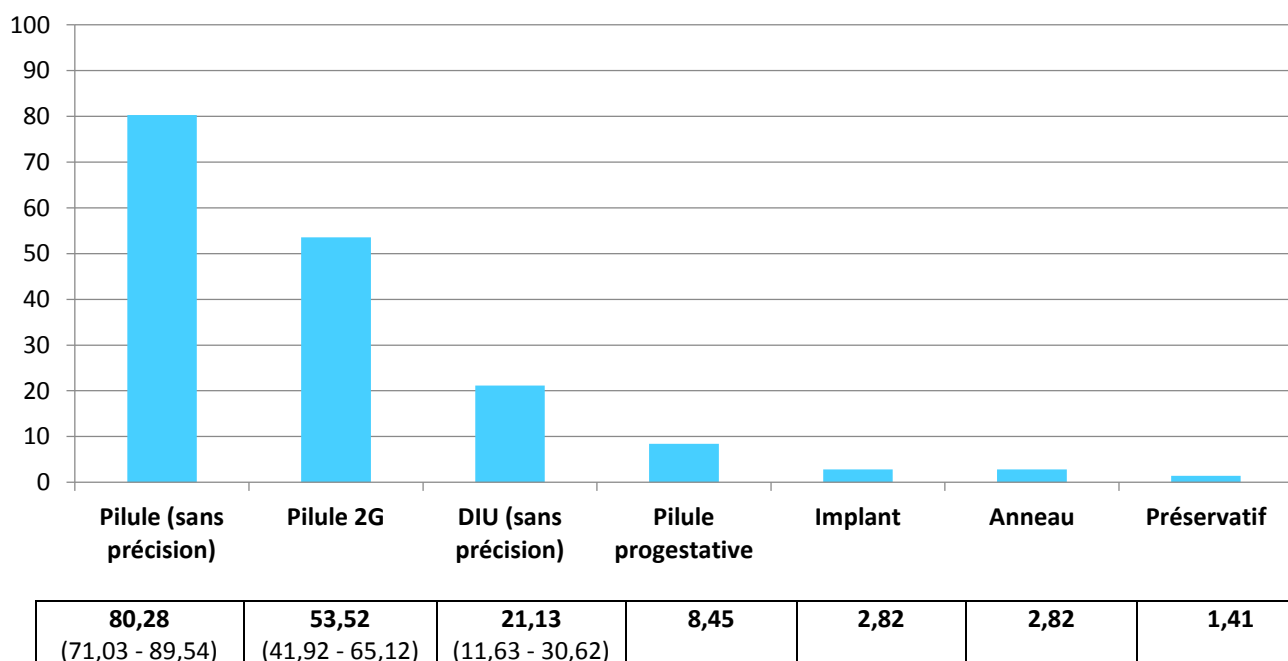
Tableau XXXIX : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes proposent une méthode contraceptive préférentiellement

	Oui	Non	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	35 (31,53)	66 (59,46)	10
<b>Bordeaux n (%)</b>	20 (41,67)	16 (33,33)	12
<b>Angoulême n (%)</b>	28 (50,91)	19 (34,54)	8
<b>TOTAL n (%)</b>	83 (45,11	101 (54,89)	
<b>[IC]</b>	[37,92 - 52,30]		

Tableau XL : Méthodes contraceptives proposées préférentiellement par les médecins généralistes

	Pilule	Pilule 2G	DIU (sans précision)	Pilule progestative	Implant	Anneau	Préservatif
<b>Paris n (%)</b>	25 (71,43)	18 (51,43)	8 (22,86)	3 (8,57)	0	1 (2,86)	1 (2,86)
<b>Bordeaux n (%)</b>	17 (85,0)	9 (45,0)	2 (10,0)	0	2 (10,0)	1 (5,0)	0
<b>Angoulême n (%)</b>	15 (53,57)	11 (39,29)	5 (17,86)	3 (10,71)	0	0	0

Figure 4 : Total des méthodes contraceptives proposées préférentiellement par les médecins généralistes à leurs patientes, en pourcentage (intervalle de confiance 95%)





## ***Si oui, vous lui conseillez de changer de contraception :***

Tableau XLI : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes expliquent les différents moyens et les laissent choisir leur contraception, s'ils lui conseillent d'en changer. Si oui, proportion de cas où les médecins donnent ces explications à l'aide d'un support visuel.

	EXPLICATION ET CHOIX			SUPPORT VISUEL		
	Oui	Non	Pas de réponse	Oui	Non	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	60 (81,08)	11 (14,86)	3	16 (26,67)	38 (63,33)	6
<b>Bordeaux n (%)</b>	22 (62,86)	12 (34,29)	1	2 (9,09)	15 (68,18)	5
<b>Angoulême n (%)</b>	34 (77,27)	7 (15,91)	3	8 (23,53)	26 (76,47)	0

Tableau XLII : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes proposent une méthode contraceptive préférentiellement s'ils conseillent de changer de contraception

	Oui	Non	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	33 (44,59)	36 (48,65)	5
<b>Bordeaux n (%)</b>	20 (57,14)	10 (28,57)	5
<b>Angoulême n (%)</b>	26 (59,09)	12 (27,27)	6

Tableau XLIII : Méthodes contraceptives proposées préférentiellement par les médecins généralistes s'ils conseillent à leurs patientes de changer de contraception

	Pilule	Pilule 2G	DIU (sans précision)	Pilule progestative	Implant	Anneau	Préservatif
<b>Paris n (%)</b>	4 (12,12)	16 (48,48)	2 (6,06)	1 (3,03)	0	1 (3,03)	1 (3,03)
<b>Bordeaux n (%)</b>	6 (30,0)	9 (45,0)	0	0	1 (5,0)	0	0
<b>Angoulême n (%)</b>	1 (3,85)	10 (38,46)	5 (19,23)	2 (7,69)	0	0	0

Tableau XLIV : Proportion de patientes chez lesquelles les médecins généralistes renouvellent ou laissent poursuivre la prescription de COP de 3/4G en cours

	Oui	Non
<b>Paris n (%)</b>	48 (43,24)	63 (56,76)
<b>Bordeaux n (%)</b>	19 (39,58)	29 (60,42)
<b>Angoulême n (%)</b>	17 (30,91)	38 (69,19)

Tableau XLV : Effectifs des motifs justifiant le renouvellement ou la poursuite de la prescription de COP de 3/4G en cours, chez les patientes concernées

	Prescrite en 2 <sup>ème</sup> intention	Prescrite en 1 <sup>ère</sup> intention bien tolérée	Prescrite en 1 <sup>ère</sup> intention prise depuis > 1 an	Respect choix patiente après explication des risques	Conseil consultation gynécologue	Autre motif
<b>Paris n (%)</b>	14 (29,17)	19 (39,58)	13 (27,08)	18 (37,5)	6 (12,5)	3 (6,25)
<b>Bordeaux n (%)</b>	6 (31,58)	5 (26,32)	6 (31,58)	9 (47,37)	8 (42,1)	0
<b>Angoulême n (%)</b>	4 (23,53)	7 (41,18)	3 (17,65)	5 (29,41)	7 (41,18)	0

Tableau XLVI : Nombre de prescriptions de chaque méthode contraceptive réalisées à la fin des consultations

	Pilule 2G	Pilule 3/4G	Patch	Anneau	DIUc*	Pilule progestative	Implant	DIUh†	Aucune
<b>Paris n (%)</b>	43 (38,74)	40 (36,04)	0	3 (2,70)	1 (0,90)	3 (2,70)	1 (0,90)	3 (2,70)	17 (15,31)
<b>Bordeaux n (%)</b>	23 (48,0)	12 (25,0)	0	1 (2,0)	0	1 (2,0)	1 (2,0)	0	10 (21,0)
<b>Angoulême n (%)</b>	32 (58,0)	14 (25,0)	0	0	0	2 (4,0)	0	1 (2,0)	6 (11,0)

\*DIUc : DIU au cuivre

†DIUh : DIU hormonal

Tableau XLVII : Effectifs des causes d'aucune prescription de contraception à la fin de la consultation

	N'a plus besoin de contraception	Choisit le préservatif	MG* refuse de renouveler	Consultation gynécologue	Autre motif	Pas de réponse
<b>Paris n (%)</b>	5 (29,41)	5 (29,41)	0	9 (52,94)	1 (5,88)	1
<b>Bordeaux n (%)</b>	1 (10,0)	2 (20,0)	0	6 (60,0)	1 (10,0)	1
<b>Angoulême n (%)</b>	1 (16,67)	0	0	4 (66,67)	0	1

\*MG : médecin généraliste

## IV. COMMENTAIRES LIBRES QUESTIONNAIRE-MÉDECIN

Les médecins ont ainsi commenté le fait que la médiatisation du dépôt de plainte d'une jeune fille a entraîné une polémique :

- « choix politique », « médiatique, non justifiée, fausse tout »
- « polémique +++, médiatisation +++, « nouvelle polémique instaurée par les médias »

Ils ont commenté le fondement de la polémique :

- « sur-risque connu depuis longtemps », « beaucoup de bruit sachant que les risques étaient connus »
- « cela fait bien longtemps que je prescris une 2G remboursée, et que je ne cède pas à la pub, à la dernière nouveauté, ce qui n'est pas le cas des gynécos! »

- « depuis longtemps les médecins faisant des formations ou lecteurs Prescrire savaient qu'il n'y a pas à gagner sur le rapport bénéfice/risque à prescrire des 3G sauf des problèmes en plus possibles »
- « je n'ai jamais prescrit de 3G en première intention par habitude et en raison du prix »
- « HAS n'a pas le monopole du bon savoir, des bonnes pratiques, ils se trompent très souvent »

Ils ont commenté les conséquences de la polémique :

- « si 3/4G dangereuses pourquoi toujours en vente? Comme ça seuls les médecins qui prescrivent sur la demande de leurs patientes sont responsables, c'est plus facile! »,
- « j'étais réticente [à prescrire des 3G] avant la polémique mais cédaux aux patientes, après polémique je refuse systématiquement »
- « réelle modification de ma prescription depuis 2012, soit à la demande des patientes qui ne veulent plus prendre de pilule 3 ou 4G, soit à mon initiative car je primo-prescris des 2G »
- « peu de modification dans ma pratique, je prescris plutôt les 2G depuis la polémique, mais je n'insiste pas particulièrement pour passer d'une 3/4G à une 2G s'il n'y a pas une demande explicite de la part de la patiente »
- « ma pratique n'a pas changé d'un iota : examen clinique et surveillance régulière 2 fois par an, pas de renouvellement à l'arrache et les minettes sont en sécurité »
- « polémique inutile, il faut simplement arrêter de prescrire des médicaments sans réfléchir ou sans parfaitement les connaître »
- « polémique qui suscite dans le public un climat de suspicion envers les pilules et qui a pour seul mérite de motiver quelques patientes pour leur surveillance systématique (FCV + mammographie) »
- « cette polémique a été " un feu de paille " : les premières semaines, quelques demandes de réassurance à continuer la C3G, quelques volontés quasi-belligères à continuer par tous les moyens, 2 ou 3 demandes de changement pour une C2G ou 1 stérilet, actuellement les C3G sont poursuivies sereinement »
- « cette polémique aura au moins eu le mérite de redire aux patientes les risques mais ce n'était sans doute pas la peine de diaboliser les 3/4G et pour un médecin de mon âge qui a souvenir des avortements provoqués : Vive la contraception et la légalisation de l'IVG ! »
- « La polémique reste un sport national dans notre pays!! Poursuivons la prescription, pas seulement des 3G, en étant beaucoup plus vigilant dans leurs contre-indications et précautions d'emploi »
- « pas de réel changement, les femmes ont fait le changement elles-mêmes, occasion de rappeler le danger des facteurs de risques (tabac, biologie). J'ai vu des accidents avec toutes les pilules. »
- « Peut-on réfléchir au fait que la contraception du lendemain et le renouvellement se font au comptoir des pharmacies etc... Peut-être que l'encadrement médical des 30 dernières années a évité plus d'accidents. Peut-être que le gouvernement pour faire des économies porte le discrédit sur les médecins, les gynécos, les labos... mais nous avons fait du bon travail. Or les temps changent la contraception était un symbole de la libération de la femme aujourd'hui les jeunes n'assument pas grand-chose et les grossesses d'ado ne vont pas aller en diminuant. »

Ils ont commenté leur pratique :

- « bilan thrombophilie indispensable / adapter au tabagisme »
- « information des patientes sur risque des pilules faite depuis toujours », « abonnée Prescrire / imprime et donne article aux patientes parfois / donne fiche "en cas d'oublis" »
- « exercice de ville avec des gynécologues encore disponibles sur Bordeaux, peu de primo-prescription, renouvellement ; primo-prescription chez grande adolescente ou jeune adulte »
- « expliquer la pilule est long / expliquer toutes encore + et confusion / dépend du besoin de la femme / s'informe toujours du tabac / pose toujours question contra, oubli, gynéco, test HIV »
- « quartier populaire, remboursement fondamental »
- « toute contraception orale a des risques vasculaires »

# ANNEXE 4 : DEMOGRAPHIE MÉDICALE

Médecins généralistes en activité en 2013 (source ordre des médecins) :

	Effectif	Densité*	Age moyen	% femmes	< 40 ans	≥ 60 ans
Paris	2284	10,5	54 ans	51%	11%	33%
Gironde	2346	15,9	52 ans	42%	13%	25%
Bordeaux	365	15,7				
Charente	455	12,8	53 ans	37%	10%	29%
Angoulême	132	9,4				

\* densité pour 10 000 habitants

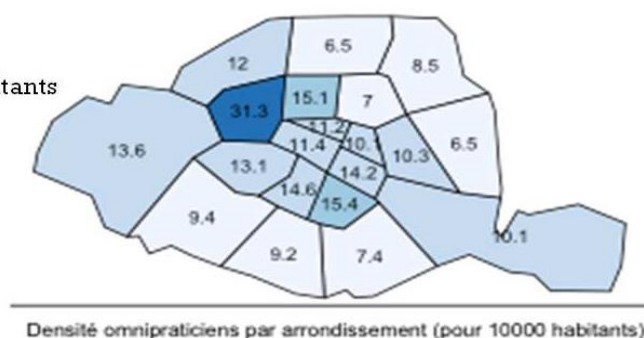
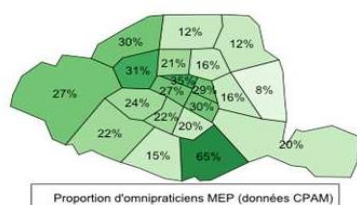
Gynécologues en activité en 2013 (source ordre des médecins) :

	Effectif	Densité*
Paris	283	2,5
Gironde	119	1,7
Bordeaux	39	3,1
Charente	20	1,1
Angoulême	12	1,6

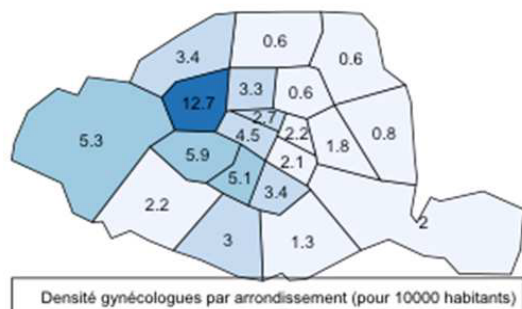
\* densité pour 10 000 femmes

Densité des médecins généralistes à Paris, source enquête DEMOMED 75 de 2013 :

France (atlas CPAM) : 9,7/10000 hab  
 Paris (atlas CPAM) : 11,2/10 000 habitants  
 Paris (Démomed) : 10,2/10000 hab



Densité des gynécologues à Paris, source DEMOMED 75 de 2013 :



# BIBLIOGRAPHIE

1. Serfaty D, Gabriel R, Leclercq I. Contraception par estroprogestatifs. EMC Gynécologie. 2009;(700A30):12p.
2. Jamin C. Comment classer les contraceptifs hormonaux ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2012;41(2):103–4.
3. Gompel A, Conard J. Thromboses veineuses et œstroprogestatifs de troisième génération. Sang Thromb Vaiss. 1998;10(7):399–403.
4. Plu-Bureau G, Horellou M-H, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2008;36(4):448–54.
5. Monassier L. Pharmacologie clinique Cours DCEM3. 2013.
6. Conard J. Facteurs de risque de thrombose chez la femme. Hémorragies et thromboses - Du diagnostic aux traitements. Elsevier Masson; 2014:424–33.
7. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(1):25–34.
8. Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception Orale et Risque Vasculaire. Académie Nationale de Médecine; 2013:16p.
9. Zoungrana A-L. La survenue des accidents thrombotiques chez la femme en âge de procréer, contraception hormonale orale [Thèse]. Pharmacologie: Nantes; 2013.154 p.
10. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, et al. Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie. Ann Endocrinol. 2012;73(5):469–87.
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. Paris: ANSM; 2013.
12. Haute Autorité de Santé. Réévaluation des contraceptifs oraux de 3ème génération. Commission de la Transparence. Paris: HAS; 2007.
13. Devoti V. Perception et approche du risque lié à la contraception oestro-progestative orale dans le cadre de la consultation de médecine générale. Etude qualitative menée auprès de onze médecins généralistes lorrains [Thèse]. Médecine. Nancy; 2011. 83p.
14. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CMJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009;339:b2921:1–8.
15. Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux de troisième génération. Annexe de la réévaluation de la Commission de la Transparence. Paris: HAS; 2012.
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 2009;339:b2890:1–8.

17. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Wessel Skovlund C, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423:1–15.
18. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:769–778.
19. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Wessel Skovlund C, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990:1–9.
20. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom, R. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012;Volume 87(1):93–100.
21. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg, J. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298:1–12.
22. Rédaction de Prescrire. Contraceptions par dispositif transdermique ou anneau vaginal et risques de thromboses. *Prescrire*. 2013;33(357):513–6.
23. Hormonal Contraceptives. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. 2012;
24. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme - Recommandations pour la pratique clinique. Paris: AFSSAPS, ANAES, INPES; 2004.
25. Haute Autorité de Santé. Desogestrel/Ethinylestradiol zentiva. Commission de la Transparence. Paris: HAS; 2012.
26. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):35–45.
27. Bricaire C, Plu-Bureau G. Contraceptions difficiles. *Rev Prat*. 2008;58:55–64.
28. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. L'utilisation des contraceptifs depuis 1 an et les actions mises en place 2013-2014. Paris: ANSM; 2014.
29. Direction générale de la santé. Stratégie d'actions en matière de contraception. Sous-direction santé et société, Bureau Santé des populations, précarité et exclusion. Paris: DGS; 2007.
30. Rédaction de Prescrire. Infirmiers et pharmaciens autorisés à prolonger une contraception orale. *Prescrire*. 2012;32(350):903–4.
31. ANESF, ISNAR-IMG. Organisation de la prise en charge de la santé de la femme : Soins de premier recours. 2011.
32. Aubin C, Branchu C, Vieilleribiere J-L, Sitruk P. Les organismes de planification, de conseil et d'éducation familiale: un bilan. *IGAS*. 2011(n°RM2011-088P):1–164.

33. Aubin C, Jourdain Menninger D, Chambaud L. La prévention des grossesses non désirées : contraception et contraception d'urgence. Paris: Inspection générale des affaires sociales; 2009(n°RM2009-104A).
34. Haute Autorité de Santé. Contraception hormonale orale : dispensation en officine. Fiche mémo. Paris: HAS;2013.
35. Hassoun D. Première prescription d'une contraception. Rev Prat. 2008;58:41–7.
36. Carlotti N. Contraception après 40 ans. Rev Prat. 2008 Jan 15;58:48-9
37. Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G. Première contraception en l'absence de risque. Rev Prat Médecine Générale. 2014 avril;28(919):273–4.
38. Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Contraception. Elsevier Masson. 2012;7(3):1-9.
39. Eurin épouse Prate G. La première prescription de contraception en médecine générale. Caractéristiques de la consultation de primo prescription de contraception. Enquête auprès des médecins généralistes du Nord. [Thèse]. Médecine: Lille; 2012. 93p.
40. Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux œstro-progestatifs : préférez les « pilules » de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération. Bon usage du médicament. Paris: HAS; 2012.
41. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Comment aider une femme à choisir sa contraception. Paris: INPES; 2013.
42. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. La contraception : comment mieux la personnaliser ?. Paris: INPES; 2012.
43. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse: Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel. Paris: ANSM; 2012.
44. Haute Autorité de Santé. Contraception chez l'homme et chez la femme. Fiche mémo. Paris: HAS; 2013.
45. Haute Autorité de Santé. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Fiche mémo. Paris: HAS; 2013.
46. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche mémo. Haute Autorité de santé; 2013 Juillet.
47. Pernod G, Biron-Andreani, Morange P-E, Boehlen F. Recommandations du Groupe d'Etudes Hémostase et Thrombose. Journal des Maladies Vasculaires. 2009;183–203.
48. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Questions – Réponses pilule contraceptive. Paris: ANSM; 2013.
49. Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Haute Autorité de Santé. VOUS et ... Vos contraceptifs œstroprogestatifs. Paris; ANSM, HAS; 2014.
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Questions – Réponses pilule contraceptive. Paris: ANSM; 2013.
51. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Product information updated to help women make informed

- decisions about their choice of contraception. European Medicines Agency; 2014(n° 35464);1–4.
52. Bertin Steunou V, Bouquet E, Cailliez E, Tanguy M, Fanello S. Le médecin généraliste et l'oubli de pilule. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39:208–217.
  53. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Contraception : Les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? Paris: INPES; 2011.
  54. Le Denmat C. Evaluation des connaissances et des craintes des jeunes filles à propos de la contraception pour l'amélioration de l'information et de la prescription en médecine générale. Proposition d'un guide d'aide à la prescription de la pilule. [Thèse]. Médecine: Paris; 2011. 111p.
  55. Direction Générale de la Santé. Contraception. Pour une prescription adaptée. Paris: DGS; 2005.
  56. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse: prescription des pilules de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel en première intention. Paris: ANSM; 2012.
  57. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Quelles sont les données sur le risque thromboembolique veineux issues des études de pharmaco-épidémiologie? Paris: ANSM; 2013.
  58. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch) : Position finale du Comité des médicaments à usage humain. Paris: ANSM; 2013.
  59. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Plan d'actions sur les contraceptifs oraux combinés : point de situation de juin 2013. Paris: ANSM; 2013.
  60. Le Guiner A. Réactions des médecins généralistes face à la polémique sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération Etude qualitative auprès de 16 médecins généralistes. [Thèse]. Médecine: Paris; 2014. 90p.
  61. Bajos N, Oustry P, Leridon H, Hassoun D. Les inégalités sociales d'accès à la contraception en France. 2004;59:479–502.
  62. Simondon A. ETUDE DEMOMED-75: évolution de la démographie des médecins libéraux parisiens [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 2]; Paris. Available from: <http://www.demomed75.fr/Site/Accueil.html>
  63. Carpeza E. Les gestes techniques gynécologiques en médecine générale à la Réunion : Étude descriptive randomisée. [Mémoire] Médecine: Amiens; 2006.
  64. De Verbizier A. Dispositifs intra-utérins en médecine générale en Lorraine. Etat des lieux des pratiques concernant les dispositifs intra-utérins, facteurs influençant leur prescription et leur pose par les médecins généralistes [Thèse]. Médecine: Nancy; 2011. 132p.
  65. Haute Autorité de Santé. État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. Paris: HAS; 2013.
  66. Quentel-Archier L. La contraception en question : Un an après la crise, quelle place pour la pilule ? Paris; 2014.



67. Macchi M. Evaluation de l'application des recommandations de l'HAS de 2004 sur les « stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme » par les prescripteurs. Etude rétrospective sur une population de patientes consultant au centre d'orthogénie de l'hôpital Robert Ballanger pour une demande d'IVG. [Thèse] Médecine : Paris ; 2010. 113p.
68. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H. La crise de la pilule en France: vers un nouveau modèle contraceptif? 2014;(511):1-4.
69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013. Paris: ANSM ; 2014.
70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de décembre 2012 à août 2013. Paris: ANSM; 2013.
71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Risque thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux combinés (COC) et évolution de leur utilisation : résultats des études de l'ANSM. Paris: ANSM; 2013.
72. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evolution récente de l'utilisation des contraceptifs en France: contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs Bilan à un an. Paris: ANSM; 2014.
73. Ferrigno C. Impact de la médiatisation des risques vasculaires liés à la pilule sur le choix de la contraception : étude descriptive. [Thèse] Médecine: Aix-Marseille; 2013. 50p.
74. L. Baranger-Royer, C. Baron, C. Viry, C. de Casabianca. Etat des lieux des apprentissages des pratiques gynécologiques des internes de médecine générale en stage ambulatoire. 11<sup>ème</sup> congrès national du CNGE: Bordeaux; 2011.
75. Dias S. Etat des lieux de la pratique de la gynécologie-obstétrique par les médecins généralistes d'Ile-de-France. [Thèse] Médecine: Paris; 2010. 139p
76. Harris Interactive. Les Françaises et la contraception. Etude Harris Interactive pour Grazia. 2013.
77. Du bon usage de la pilule - Libération [Internet]. [cited 2014 Sep 15]. Available from: [http://www.liberation.fr/societe/2013/01/03/du-bon-usage-de-la-pilule\\_871482](http://www.liberation.fr/societe/2013/01/03/du-bon-usage-de-la-pilule_871482)
78. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Les interruptions volontaires de grossesse en 2012. Paris: DREES; 2014(n°884):1-6.

## Évolution des consultations des médecins généralistes et modification des contraceptions de leurs patientes suite à la polémique sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations

Cette étude avait pour but d'évaluer les conséquences de la polémique autour des pilules œstro-progestatives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations sur la consultation de primo-prescription d'un contraceptif par les médecins généralistes, ainsi que d'analyser les changements de contraception des patientes sous 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations effectués par ceux-ci.

Il s'agit d'une étude observationnelle auprès de 147 médecins généralistes recrutés à Paris, Bordeaux et Angoulême ayant eux-mêmes inclus 214 patientes sous contraception œstro-progestative de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, entre août et décembre 2013.

Concernant les pratiques des médecins généralistes, 10,53% (IC 95% : 5,31 - 15,74) ont modifié les actes gynécologiques qu'ils pratiquaient. La prescription préférentielle d'une pilule de 2<sup>ème</sup> génération a augmenté de façon significative (66,42% à 95,49%,  $p < 0,0001$ ) et parallèlement, le taux de prescription préférentielle des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations a diminué (44,03% à 6,02%,  $p < 0,0001$ ). 35,05% (IC 95% : 25,56 - 44,55) des médecins ont cessé de prescrire des contraceptions hormonales de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations en 1<sup>ère</sup> intention ( $p < 0,0001$ ). 65,41% (IC 95% : 57,33 - 73,5) des médecins généralistes de l'étude auraient renoncé à initier toute contraception. Le taux de médecins qui réalisaient des consultations dédiées à la primo-prescription de contraception a augmenté de 3,47%. 17,19% (IC 95% : 10,65 - 23,72) des médecins ont modifié le contenu de leur consultation de primo-prescription.

Concernant les modifications de contraception des patientes sous 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, les médecins ont conseillé de changer de contraception à 73,91% (IC 95% : 67,93 - 79,89) des patientes incluses. Ils ont renouvelé une prescription en cours dans 39,25% des cas (IC 95% : 32,71 - 45,79). En fin de consultation, 45,79% (IC 95% : 39,12 - 52,47) des patientes ont eu une prescription de pilules de 2<sup>ème</sup> génération. Le DIU a remplacé la contraception par 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération dans 2,34% des cas.

La polémique a permis l'acquisition de compétences pour une partie des médecins généralistes et, au contraire, un renoncement à la pratique de la gynécologie pour d'autres. La moitié des patientes sous contraception œstro-progestative de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération a eu un changement de contraceptif au profit majoritaire des pilules de 2<sup>ème</sup> génération mais aussi un report vers le DIU a été observé.

Mots clefs : contraception œstro-progestative, génération progestatif, polémique, pratiques, médecin généraliste

## Evolution consultations of the general practitioners and changing contraceptions among their patients following the controversy over pills of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations

This study aimed at assessing the consequences of the debate surrounding 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation oestro-progestogenic pills on first time prescription of a contraceptive by general practitioners, as well as analysing the change they made in contraception method for patients using 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations.

It is an observational study involving 147 general practitioners from Paris, Bordeaux and Angoulême, having themselves included 214 patients under 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> oestro-progestogenic contraceptive between August and December 2013.

Regarding general practitioners, 10.53% (CI 95%: 5.31 - 15.74) modified their gynaecological practice. Preferential prescription of a 2<sup>nd</sup> generation pill showed a significant increase (66.42% to 95.49%,  $p < 0,0001$ ) while the preferential prescription rate for 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation contraceptives decreased (44.03% to 6.02%,  $p < 0.0001$ ). 35.05% (CI 95%: 25.56 - 44.55) of general practitioners stopped prescribing 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations hormonal contraceptives as a 1<sup>st</sup> choice ( $p < 0.0001$ ). 65.41% (CI 95%: 57.33 - 73.5) of general practitioners had waived initiating any form of contraception. The rate of practitioners realizing specific first-time prescription consultations for contraceptives went up 3.47%. 17.19% (CI 95%: 10.65 - 23.72) of general practitioners changed the content of their first-time prescription consultation.

As for the change in contraception method for 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> generation patients, general practitioners advised a different method in 73.91% (CI 95%: 67.93 - 79.89) of cases. They renewed the on-going prescription in 39.25% of cases (CI 95%: 32.71 - 45.79). After the consultation, 45.79% (CI 95%: 39.12 - 52.47) of patients were prescribed 2<sup>nd</sup> generation pills. The IUD replaced 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> generation contraception in 2.34% of cases.

The debate enabled some of the practitioners to acquire new skills; on the contrary, others renounced gynecological practice altogether. Half of the patients using 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> generation oestro-progestogenic contraception changed their contraceptive, mostly for 2<sup>nd</sup> generation pills, but also some substitution in favour of the IUD was observed.

Keywords: oestro-progestogenic contraception, progestin generation, controversy, practice, general practitioner