



**HAL**  
open science

# Médiatisation et débat de décembre 2012 à propos des effets thromboemboliques des pilules de 3e et 4e générations : impact à 2 ans sur les habitudes contraceptives des femmes en Normandie

Manuel Crocis

► **To cite this version:**

Manuel Crocis. Médiatisation et débat de décembre 2012 à propos des effets thromboemboliques des pilules de 3e et 4e générations : impact à 2 ans sur les habitudes contraceptives des femmes en Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01227238

**HAL Id: dumas-01227238**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01227238>**

Submitted on 10 Nov 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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2015

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

Par

**CROCIS Manuel**

Né le 05/11/1971 à DEAUVILLE (14)

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 septembre 2015

**Médiatisation et débat de décembre 2012**

**à propos des effets thromboemboliques des  
pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations :**

**Impact à 2 ans sur les habitudes contraceptives  
des femmes en Normandie.**

**PRESIDENT DE JURY :  
DIRECTEUR DE THESE :  
MEMBRES DU JURY :**

**Monsieur le Professeur Pierre CZERNICHOW  
Monsieur le Docteur Gaëtan THENARD  
Monsieur le Professeur Bertrand MACE  
Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU**

## TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	a
Table des abréviations.....	g
1. Introduction.....	1
2. La contraception.....	2
2.1. Aux origines de la contraception.....	2
2.2. Naissance de la pilule contraceptive.....	3
2.3. commercialisation de la pilule .....	4
2.4. Les moyens de contraception en France aujourd’hui, et leur efficacité.....	5
2.4.1. Les méthodes « naturelles » :.....	5
2.4.2. Les méthodes mécaniques ou « barrières » : .....	6
2.4.3. Les méthodes « médicales ».....	6
3. Risques liés à l’utilisation de la pilule : les polémiques.....	11
3.1. Des risques déjà connus depuis longtemps : le premier « pill scare » (crise de la pilule) en 1969.....	11
3.2. Des antécédents : la « pill scare » de 1995 en Angleterre.....	12
3.3. Le débat à propos des pilules en France en 2012 .....	13
3.3.1. Les faits et leur gestion par les autorités de santé.....	13
3.3.2. Impact de la polémique de 2012 en France .....	15
3.3.3. Conclusion : .....	19
4. Les risques thromboemboliques .....	20
4.1. le risque thromboembolique veineux.....	20
4.1.1. Différents niveaux de risque selon le type de progestatifs.....	21
4.1.2. Conclusion .....	26
4.2. Le risque thromboembolique artériel.....	29
4.2.1. Risque d’AVC ischémique : .....	29
4.2.2. Risque d’IDM : .....	30
4.2.3. Risques selon le type de progestatif et la dose d’œstrogène.....	30
4.2.4. Conclusion : .....	32
5. Les facteurs de risque et les recommandations .....	33
5.1. Facteurs de risque .....	33
5.1.2. Recommandations.....	35
5.1.3. Conclusion : .....	36

6. Etude personnelle .....	37
6.1. Introduction .....	37
6.2. Matériel et méthode.....	37
6.2.1. Schéma de l'étude.....	37
6.2.2. Critères d'inclusion : .....	38
6.2.3. Recueil des données : .....	38
6.2.4. Analyse statistique : .....	40
6.3. Résultats.....	42
6.3.1. Résultats : évolution des habitudes contraceptives .....	42
6.3.2. Résultats : évolutions de la confiance envers prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs.....	62
6.3.3. Résultats : Grossesses non désirées et IVG.....	71
7. Discussion.....	73
7.1. BIAIS ET DIFFICULTES RENCONTRES.....	73
7.1.1. Biais de sélection.....	73
7.1.2. Biais de classification.....	74
7.2. Notre étude confrontée à la littérature.....	75
7.2.1. Constatation d'une évolution des habitudes contraceptives .....	75
7.2.2. Conséquences sanitaires et sociales.....	78
7.2.3. Questions soulevées par le débat de 2012.....	79
8. Conclusion.....	83
Bibliographie.....	I
annexes.....	VI

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie

Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie

Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique

Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## **II - PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie

Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

Mme Christine **THARASSE**

Chimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

**PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre CZERNICHOW, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être le président du jury, de me conseiller pour ce travail.

A Monsieur le Professeur Bertrand MACE, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de jury.

A Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de jury.

A Monsieur le Dr Gaëtan THENARD, qui m'a fait l'honneur et l'amitié d'accepter d'être mon directeur de thèse. J'ai beaucoup appris lors de mon stage à ses côtés.

Aux enseignants et praticiens qui m'ont formé

Aux médecins du cabinet médical de Honfleur: les Docteurs ACHALLE André, ALEXANIAN Céline, BRULLARD-DELAMARE Sandrine, COUETTE Pierre André, DEYSINE Jean Paul, DINA Dan, GUILLOT Frédéric, LEMARIE Thomas, MAUPU Emmanuel, VASTEL Thomas, et leurs secrétaires Catherine, Christine, Elisabeth, Karine et Pauline

Au médecin du cabinet médical de Longueville sur scie : le Dr DOMINGUEZ Paul

Aux médecins du cabinet médicale de Val-de-Sâane : les Docteurs DAUVET Alban, GODARD Jean, LAINE Philippe, THENARD Gaëtan, et à leurs secrétaires Annick et Martine

Qui ont permis la diffusion et la collecte des questionnaires auprès des patientes.

Aux sages-femmes et maïeuticiens de l'hôpital de Dieppe : BRIC Florence, COSTILHES Mireille, DAVID Elisa, DHANEUS Emma, DUBOULLAY Véronique, FAYE Sylvie, LAMBERT Mathilde, LANCHON Christelle, LANDRODIE Delphine, LAUTAR Stéphanie, LECOLLAIRE Benjamin, LEROY Emilie, LEROY TOCQUES Christine, MORDACQ Perrine, PASTUREL Odile, PELCAT Odile, PESQUET Stéphanie, PIERDET Marie-José, RAPOSO Cédric, REMY Virginie, SCHERRER Bénédicte, VASSARD Olivier, qui ont collecté les questionnaires des patientes.

A Monsieur le Docteur Michel CINGOTTI, qui a facilité la réalisation de ce travail.

A toute l'équipe médicale et para médicale du service.

A André GILLIBERT, qui a eu la gentillesse de guider mes pas hésitants dans le monde semé d'embûches des statistiques.

Merci à celles qui m'ont donné l'idée (bien malgré elles) de faire médecine...

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu dans mes pérégrinations et virages multiples, qui nous ont donné une enfance et une adolescence vraiment belles, qui accompagnent notre vie d'adulte avec toujours autant de générosité. Hé oui, c'est complètement « tarte », mais je voulais leur dire.

A mes grand parents: Jean MARTIN, Suzanne MARTIN, qui ont toujours été là pour moi, à Yvette MOUSSON, à Jean CROCIS, qui a manqué de peu la fin de cette thèse, et à qui je pense tout particulièrement.

A ma sœur Daphné qui a supporté les gammes derrière le mur, les conseils débiles de grand frère, mais qui sait que je suis toujours là pour elle (la preuve, pour son déménagement...)

A Guillaume le plus rigolo et décontracté des beaux-frères

A à leur joyeuse marmaille : Faustine, Amalvin, et Niobé

A mon oncle et à ma tante, Jean-François et Annie, qui m'ont trimballé dans le camion, qui ont égaillé toutes ces fêtes de famille

A mes cousins : à Augustin le cousin des villes (et sa guitare manouche), à Julien le cousin des champs, et à la cousine Natassia, (qui aime bien manger des graines, ça tombe bien...). J'ai toujours hâte de les retrouver

A Duc Tho et Thi Thao, pour leur gentillesse, leur générosité, leur ouverture d'esprit et leur accueil chaleureux

A Stéphanie « la sœur », et à Tony « le frère »

A Jeannot, Nelly, Bébert, Marie-Line, Marie-Jo, et toute la bande de Morteaux et Potigny, qui ont constitué le reste des « tontons » lors de nos vadrouilles en camions.

Aux tontons et tatas de Deauville aussi...

A mes amis :

Aux amis de toujours :

A Christian, qui exerce son « comique naturel » à mes côtés depuis la CE2

A Marc, qui essaie de nous flécher les plus gros poissons du monde pour nous épater et nous nourrir

A Olivier, dit « mouche », personne ne sait pourquoi on l'appelle comme ça, mais j'adore...

Merci les gars pour toutes ces années depuis le lycée, pour nos virées en Grèce...

A Sophie et Annabelle aussi.

A Mélanie des bacs à sable

Aux copains des années musicologie :

A Christophe, qui m'a traîné sur des pistes noires et des tatamis, qui faisait tomber des trouses et montait sur des cathédrales... et à Valérie. Merci pour votre accueil depuis toujours

A Benoît, pour le « bateau ivre » et « Fin mai début décembre », pour la philo et les comptoirs, pour les soirées théâtre, les vendanges... et à Anne

A Caroline, la fille qui « a toujours adoré le solfège », et qui joue du piano comme une terreur

Et à Anthony et ses faux départs

A Jérôme, le roi de la « Sache », et le court-circuiteur en chef, pour les parties de fléchettes dans le jardin d'hiver. Et à Fabienne...

A Agathe, la reine de l'accordéon, pour les Pentecôtes arrosées, et nos oraux de CAPES

A Manu D, le plus doué des farfelus, sur qui je suis tombé en 1<sup>er</sup> en arrivant à ROUEN

A Tony, pour nos joyeuses expériences cinématographiques

Aux copains des années médecine :

Aux amis de la coloc' : Xavier, Lisa, David, et Claire qui nous manque. A leurs chéri(e)s à tous les 4. Nous avons passé de sacrés moments dans cette baraque, et d'autres à la Réunion...

A Marine, Emmanuel, Julien, Hélène, Marie, pour les journées d'amphi, et les soirées « spaghettis »

A Laure et Lauriane, pour ces années joyeuses avec vous sur les bancs de la fac, pour notre stage à Hai Phong, pour la soirée « bile d'ours », les virées à Sa Pa, Cat Ba... je n'oublie rien de tous ces moments

A Julien « Smoeegle » et Emilie, qui, heureusement, étaient avec nous,

Aux médecins du Viet Nam qui nous ont fait découvrir tant de choses. En particuliers, à Hanh, Thuy, et Long pour leur gentillesse et leur amitié.

Aux copains musiciens :

Aux copains de l' « Ouvroir de Chansons Potentielles », Benoît, Evelyne, Manu & Nadège, pour nos verres de vin, et nos chansons griffonnées ensemble depuis 17 ans

Aux copains des groupes « Au sud de la rivière », « Le petit bastringue », « Un pied dans la Tong » qui se reconnaîtront. C'était super de jouer avec vous.

A tous les copains du festival St Chartier, et de « Montriboud'ba l », avec qui tous les ans nous perfectionnons la potion magique au son de la vielle à roue. Bande de punks !...

A mes professeurs de musique :

En particuliers à Bruno VEY mon premier professeur de piano, dont la rencontre a changé ma vie

A « Olivier BERNARD », dont les cours de piano m'ont marqué

A Jacques PETIT, pour tout ce qu'il m'a appris. C'était bien...

A Sophie (Là encore, ça va être bien « tarte », mais elle a l'habitude)

Pour tout ce qu'elle m'apporte, pour tout ce qu'elle est, et surtout pour arriver à supporter « un mec qui a un problème avec son principe de plaisir et son principe de réalité... »

Au petit bonhomme Charlie qu'elle nous a donné, qu'on adore, qui est haut comme 3 pommes, mais qui tient bien sa place...

*« I was involved in an extremely good example of oral contraception two weeks ago. I asked a girl to go to bed with me and she said "no". »*

*« J'ai été confronté à un très bon exemple de contraception orale il y a 2 semaines. J'ai demandé à une fille de coucher avec moi et elle a dit "non". »*

*Woody ALLEN*

## TABLE DES ABREVIATIONS

ATA : Accident thromboembolique Artériel

ATV : Accident Thromboembolique Veineux

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

COC : Contraceptif Oral Combiné

EE : Ethinyl Estradiol

EP : Embolie Pulmonaire

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

# 1. INTRODUCTION

En Décembre 2012, une jeune femme victime d'un A.V.C. suite à la prise d'une pilule contraceptive, a décidé de porter plainte. S'en est suivi une importante campagne médiatique, et un débat sur les risques thromboemboliques des pilules oestroprogestatives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. (Cabut S, Le Monde.fr, 14/12/2012) (L'EXPRESS.fr, 31/12/2012). Quelques mois après le débat sur le benfluorex (Médiator<sup>R</sup>), cette nouvelle médiatisation des effets secondaires de spécialités pharmaceutiques a certainement inquiété les patients.

Deux ans après le début de cette polémique sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, les femmes ont-elles modifié leurs habitudes contraceptives ? La part de la contraception orale combinée a-t-elle diminué dans le paysage contraceptif français ? Les femmes ont-elles toujours confiance en leurs médecins pour ce qui est de la prescription de leur contraception ? Le nombre d'I.V.G. a-t-il augmenté du fait d'arrêts brutaux de la prise de pilule depuis décembre 2012 ?

Nous tenterons dans ce travail de répondre à ces questions. D'abord nous nous intéresserons au contexte de la pilule oestroprogestative en France (apparition, modes de contraception des françaises, tendances évolutives, évolution des recommandations). Nous établirons ensuite une courte revue de la littérature sur les risques thromboemboliques des contraceptifs oraux oestroprogestatifs (COC) (arguments scientifiques affirmant le sur risque des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération par rapport aux autres moyens contraceptifs). Enfin, nous présenterons les résultats d'une étude personnelle réalisée en Normandie dans des cabinets de médecine générale et dans un service de gynécologie.

L'objectif principal de notre étude sera de déterminer avec 2 années de recul, si le débat de 2012 sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération a modifié les habitudes contraceptives des patientes rencontrées. Nous nous fixerons 2 objectifs secondaires : savoir si les patientes font encore confiance aux professionnels (prescripteurs et fournisseurs) concernant leur contraception, et savoir si le nombre de grossesses non désirées et d'IVG a augmenté depuis décembre 2012.

## 2. LA CONTRACEPTION

### 2.1.AUX ORIGINES DE LA CONTRACEPTION

Le désir de contrôler les naissances remonte à des temps très anciens. Les historiens ont retrouvé des preuves de l'existence de moyens contraceptifs dès l'antiquité. Plus de 1500 ans avant notre ère, les égyptiens utilisaient des pessaires (morceaux de tissu ou de laine imbibés de substances, et introduits dans le vagin). (Jütte R., (2008), p30). Il en était de même chez les Grecs antiques (des écrits d'un médecin, Seranos d'Ephèse, décrivent différents procédés qui visaient à éviter les grossesses, en plus de procédés abortifs). (Van de Walle É., (2008), p.2). Datant de l'empire romain, des textes de Pline l'ancien constituent également des preuves historiques de l'existence de ces moyens contraceptifs plus ou moins efficaces. (Jütte R., (2008), p2).

Au cours du XVII<sup>ème</sup> siècle, et du XVIII<sup>ème</sup> siècle, les techniques visant à empêcher les naissances étaient déjà nombreuses : méthode du retrait, de l'abstinence périodique, éponges vaginales imbibées d'eau de vie, diaphragmes intra-utérins, utilisation de l'ergot de seigle comme médicament abortif, avortement mécanique. Le précurseur du préservatif (en boyaux de mouton ou vessie de poisson) est apparu en 1700. Il n'a été fabriqué à base de caoutchouc qu'à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle (vulcanisation du caoutchouc en 1839). (Van de Walle É., (2008), p.3-4).

Si la volonté de limiter les naissances est ancienne, les procédés utilisés étaient loin d'être efficaces. De plus, une mauvaise compréhension de la physiologie de la reproduction et de la chronologie du cycle féminin ne favorisa pas l'émergence d'une contraception efficace. On a longtemps pensé que la femme était surtout féconde juste après ses règles, et non au milieu du cycle. Ce n'est que dans les années 1950 que la méthode de l'abstinence périodique (dite Ogino-Knaus) fut découverte. Pourtant, en France, dès 1650, la fécondité de la noblesse ne dépassait guère deux enfants par femme. Ce niveau faible de fécondité a été atteint pour l'ensemble de la population française dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle. (Van de Walle É., (2008), p.3-4).

Les ouvrages parlant de méthodes contraceptives ont souvent été l'objet de censure au cours de l'histoire. A partir de la deuxième moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, la parole commença à se libérer, d'abord aux Etats-Unis. Les partisans de la contraception y ont vu une façon de lutter contre l'avortement. Il a fallu attendre l'invention de la pilule contraceptive au XX<sup>ème</sup> siècle, et son acceptation, pour que le contrôle des naissances repose sur une technique contraceptive fiable.

## 2.2.NAISSANCE DE LA PILULE CONTRACEPTIVE

Le physiologiste australien Ludwig Haberlandt découvrit dès le début des années 1920 que l'injection d'hormones sexuelles chez l'animal pouvait bloquer l'ovulation. Le rôle de la progestérone dans ce blocage de l'ovulation fut démontré dès 1937 par A. W. Makepeace. (Dhont M., 2010). s

Les recherches dans ce domaine avaient concerné jusqu'ici les animaux. La paternité de la pilule contraceptive humaine revient au Dr Gregory Pincus, et à ses collaborateurs : le biologiste Min-Chueh Chang, et le gynécologue John Rock. Le Dr Pincus a repris les recherches de Makepeace. Le Dr John Rock a quant à lui expérimenté un traitement contre l'infertilité. Il prouva que l'administration de progestérone à forte dose, et d'un œstrogène, bloquait l'ovulation.

La découverte de la pilule contraceptive doit également beaucoup aux progrès de la chimie. Le chimiste Russell E. Marker découvrit que la progestérone pouvait être produite à partir de la racine d'une plante mexicaine (*Dioscorea mexicana*). Il n'y avait alors plus besoin d'extraire les hormones d'ovaires animales. Cette découverte a permis une expérimentation à plus grande échelle. Cependant, la progestérone donnée par voie orale était peu absorbée. On synthétisa la norethindrone, puis un an plus tard son isomère, le norethynodrel. Ces deux puissants progestatifs de synthèse se sont avérés actifs per os.

Les recherches de Pincus et de ses associés sur une contraception orale chez la femme ont été financées par une riche veuve aristocrate et féministe : Katherine McCormick. (Marks L v., 2010). Le Planned Parenthood Federation of America (PPFA), et sa fondatrice Margaret Sanger, ont également joué un rôle de soutien important, dans une Amérique encore réticente vis-à-vis de la libération sexuelle des femmes. Les premiers essais à grande échelle ont eu lieu à Puerto Rico et Haiti, car la délivrance de contraceptif était punie par la loi aux Etats Unis à cette époque. Pincus et ses collaborateurs constatèrent que le progestatif administré lors des essais était contaminé par un œstrogène de synthèse à faible dose : le mestranol. Or, ce dernier composé permettait de diminuer les effets secondaires (métrorragies) du progestatif seul. La pilule oestroprogestative était née, de cette découverte fortuite. (Dhont M., 2010).

### 2.3.COMMERCIALISATION DE LA PILULE

En 1957, La Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché américain de la première pilule contraceptive : Enovid<sup>R</sup> 10 mg (norethynodrel 10mg + mestranol 1,15mg). Mais l'indication de la prescription de l'Enovid<sup>R</sup> se limitait aux troubles menstruels et à l'infertilité. La prescription a été autorisée dans le cadre de la contraception en 1960. (A noter qu'elle ne le l'a été qu'en 1971 pour les femmes non mariées). Les dosages de progestérone ont été revus à la baisse dès l'année suivante.

La pilule a ensuite été commercialisée au Royaume Uni dès 1961 sous l'appellation Conovid<sup>R</sup>. La pilule contraceptive s'est répandue très vite en Europe, et de nombreuses firmes pharmaceutiques se sont mises à en produire, avec des millions de dollars de bénéfice à la clef. (Marks L v, 2010). De nouvelles molécules sont apparues, dans le but, entre autre, de diminuer les effets secondaires.

En France, la contraception a été autorisée en décembre 1967. Journal officiel de la république Française (JO, 1967) Les décrets d'application n'ont cependant été publiés qu'en 1972, et elle n'a été remboursée par la sécurité sociale qu'à partir de 1974.

## 2.4. LES MOYENS DE CONTRACEPTION EN FRANCE AUJOURD'HUI, ET LEUR EFFICACITE

Les Moyens contraceptifs utilisés en France aujourd'hui sont nombreux Certains sont délivrés sur prescription médicale. Ils sont plus ou moins efficaces. Leur efficacité est définie par l'indice de Pearl (nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception donnée durant un an). On différencie l'efficacité optimale (utilisation contrôlée, par exemple lors des essais cliniques), et l'efficacité courante (moins élevée, car il peut y avoir des oublis, des erreurs de manipulation).

Les moyens contraceptifs comprennent :

### 2.4.1. LES METHODES « NATURELLES » :

- La méthode du retrait ou coïtus interruptus. L'indice de Pearl (nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception donnée durant un an) permet d'évaluer l'efficacité d'une méthode contraceptive. Pour le retrait, l'indice varie de 4 en utilisation correcte à 27 en utilisation courante. (figure 1)
- La méthode de l'aménorrhée lactationnelle : selon l'OMS (consensus de Belagio en 1995) la méthode, pour être efficace, doit réunir les trois conditions suivantes : aménorrhée, allaitement exclusif ou quasi exclusif, moins de 6 mois après l'accouchement. (OMS, 2002) Son indice de Pearl est aux alentours de 2 en pratique courante. (figure 1)
- Les méthodes d'auto observation et d'abstinence périodique :
  - ✓ La méthode Billings : basée sur l'observation de la glaire cervicale.
  - ✓ La méthode symptothermique ; basée sur l'observation de la glaire cervicale, de la température corporelle, et d'autres signes liés à l'ovulation, tels que douleurs abdominales, sensation de tension mammaire.
  - ✓ La méthode Ogino-Knaus : basée sur le calcul de la période d'ovulation.
  - ✓ Les tests de prédiction de l'ovulation : kits urinaires permettant de détecter le pic de L.H.

Ces méthodes ont une efficacité très modérée, avec un indice de Pearl allant jusqu'à 25 en utilisation courante. (figure 1)

#### 2.4.2. LES METHODES MECANIQUES OU « BARRIERES » :

- Le préservatif masculin (en latex ou polyuréthane) et le préservatif féminin (en nitrile ou polyuréthane) : ces deux méthodes sont les seules offrant une protection contre certaines maladies sexuellement transmissibles. L'indice de Pearl varie de 2 à 21, selon le type de préservatif, et les conditions d'utilisation. (figure 1)
- Le diaphragme cervical (en latex ou silicone) et la cape cervicale (en silicone) : pour être efficaces, ils doivent être utilisés avec spermicide, et conservés 8h après le rapport. En France, ils sont sur prescription médicale. Ils sont réutilisables. L'indice de Pearl du diaphragme est de 16 en utilisation courante. A noter que l'efficacité de la cape cervicale diminue chez les patientes ayant déjà accouché, car elle couvre moins bien le col. (Figure 1)
- Le spermicide : sous forme de gels ou d'ovules. Il peut être utilisé seul, il possède une efficacité modeste, avec un indice de Pearl à 27 en pratique courante. (Figure 1)

L'efficacité de ces méthodes est donc très variable selon le mode d'utilisation, l'habitude de manipulation des patientes. Les résultats publiés par l'OMS en 2011 varient selon le pays. Le préservatif masculin par exemple, a un indice de Pearl de 3,3 pour l'étude réalisée en France, et de 15 pour l'étude réalisée aux Etats-Unis. (HAS, Avril 2013).

#### 2.4.3. LES METHODES « MEDICALES »

- Les Dispositifs Intra-utérins
  - ✓ Les dispositifs intra-utérins (D.I.U.) Le dispositif intra-utérin au cuivre : il possède 2 modes d'action : une action cytotoxique du cuivre sur les gamètes empêchant la fécondation, et une action inflammatoire de l'endomètre empêchant la nidation. Très efficace, son indice de Pearl est en dessous de 1. (Figure 1)
  - ✓ Le dispositif intra-utérin hormonal : traité dans le paragraphe sur les contraceptifs progestatifs.
- Les contraceptifs hormonaux
  - ✓ Les contraceptifs oraux oestroprogestatifs

Il existe une très grande variété de contraceptifs oraux combinés (COC). (Figure 2) Cette contraception consiste en l'association d'un progestatif et d'un œstrogène. La première pilule commercialisée (Enovid<sup>R</sup>) contenait un progestatif (le noréthynodrel) et un œstrogène de synthèse (le mestranol). Aujourd'hui, l'œstrogène le plus généralement utilisé est l'éthinylestradiol (EE), à des

doses variant de 15 à 50 µg. Les pilules peuvent être classées selon le progestatif successivement utilisé dans leur composition :

- Les pilules dites de 1<sup>ère</sup> génération contiennent de la noréthistérone
- Les pilules de 2<sup>ème</sup> génération contiennent du lévonorgestrel ou du norgestrel. (Le norgestrel est un progestatif de synthèse dérivé du 19-norstéroïde. Le lévonorgestrel est son isomère actif). Ces pilules sont commercialisées depuis 1973.
- Les pilules de 3<sup>ème</sup> génération contiennent du gestodène, du désogestrel ou du norgestimate. Elles sont commercialisées depuis 1984.
- L'appellation de « 4<sup>ème</sup> génération » n'est pas unanimement reconnue. Elle regroupe des C.O.C. contenant d'autres progestatifs : la drospirénone, la chlormadinone, le diénogest, le nomégestrol. Les premières sont commercialisées en 2001.
- Certains de ces C.O.C. dits de « 4<sup>ème</sup> génération » contiennent un autre type d'œstrogène que l'éthinylestradiol : la pilule Qlaira<sup>R</sup> contient du valérate d'oestradiol (œstrogène naturel) et du diénogest. Elle est commercialisée depuis 2009. La pilule Zoely<sup>R</sup>, commercialisée depuis fin 2011, contient du 17 bêta estradiol et du nomégestrol.
- La spécialité Diane 35<sup>R</sup> contient de l'acétate de cyprotérone. Cependant elle n'est plus à classer parmi les contraceptifs: elle est aujourd'hui à nouveau commercialisée en France, mais dans la seule indication de traitement de l'acné.

L'efficacité des contraceptifs oraux combinés est très bonne en utilisation optimale, mais l'indice de Pearl est à 8 en utilisation courante. (Figure 1)

✓ Les autres contraceptifs oestroprogestatifs

- Le dispositif hormonal transdermique ou « patch » : il contient de la norelgestromine (progestatif de 3<sup>ème</sup> génération) et de l'E.E. Il est commercialisé depuis 2003, sous l'appellation Evra<sup>R</sup>.
- L'anneau vaginal : il contient de l'étonogestrel (progestatif de 3<sup>ème</sup> génération), et de l'E.E. Il est commercialisé depuis 2004, sous l'appellation Nuvaring<sup>R</sup>.

L'efficacité de ces deux méthodes est la même que celle des C.O.C. oraux. (Figure 1)

✓ Les contraceptifs progestatifs

- Les contraceptifs oraux progestatifs : ces pilules contiennent du Désogestrel (Cérazette<sup>R</sup> et ses génériques) ou du lévonorgestrel (Microval<sup>R</sup>).

- L'implant sous cutané : il contient de l'étonogestrel. Il a été commercialisé sous le nom Implanon<sup>R</sup> de 2001 à 2011, puis sous l'appellation Nexplanon<sup>R</sup> depuis 2011. L'indice de Pearl est excellent, à 0,05. En raison de l'absence d'intervention de la patiente, il n'y a pas de différence entre l'efficacité optimale et courante. (Figure 1)
- Les injections de progestatifs : commercialisée sous le nom de Dépo-Provera<sup>R</sup>, cette spécialité contient du dépo-médroxyprogestérone acétate. Son utilisation est anecdotique en France.
- Le dispositif intra-utérin au Levonorgestrel : il est commercialisé en France sous le nom de Miréna<sup>R</sup>. Son efficacité est également très bonne. Là non plus, il n'y a pas de différence entre efficacité optimale et pratique courante. (Figure 1)

- Les méthodes de contraception définitives

La stérilisation, qu'elle soit féminine ou masculine, était autorisée par la loi française depuis 1999, mais uniquement à visée thérapeutique. La stérilisation à visée contraceptive n'a été autorisée qu'à partir de 2001. (JO, loi no 2001-588 du 4 juillet 2001). Ces méthodes sont considérées comme définitives (car très difficilement réversibles). Un délai de réflexion d'au moins 4 mois est requis.

- La stérilisation féminine par stérilisation tubaire : il en existe 2 méthodes. La ligature des trompes se fait par cœlioscopie (parfois en profitant d'une laparotomie lors d'une autre intervention chirurgicale). L'autre méthode, la méthode Essure, est utilisée en France depuis 2002. Elle consiste à déposer deux micro-implants dans les trompes de Fallope par les voies naturelles. Le tissu cicatriciel qui en résulte conduit à l'obstruction des trompes. Cette intervention ne nécessite pas d'anesthésie générale.
- La stérilisation masculine ou vasectomie : il en existe 2 techniques. Elles consistent à ligaturer ou couper les canaux déférents. Elle est très peu utilisée en France, contrairement aux pays anglo-saxons. (HAS. avril 2013 )

Méthode de planification familiale	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
MAMA (pendant 6 mois)	0,9	2	
Injectables mensuels	0,05	3	
Injectables progestatifs	0,3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Patch combiné	0,3	8	
Anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthodes des Deux Jours	4		
Méthode des Jours Fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	18	29	
Capots cervicaux	26*, 9**	32*, 16**	
Pas de méthode	85	85	85

\* Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché.

\*\* Taux de grossesses pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Clé :

0-0,9	1-9	10-25	26-32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace

**Figure 1: efficacité des différents moyens contraceptifs selon l'OMS 2011. Source : (HAS. avril 2013)**

**Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 Janvier 2015**  
**Estro-progestatifs**

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 <sup>ère</sup>	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal – Lovapharm Lévonorgestrel Ethinylestradiol 150/30 Mylan / Teva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Optidril	21 cp actifs + 7 placebo
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Leeloo – Lovavulo – Lévonorgestrel Ethinylestradiol Zentiva 100/20	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Optiova	21 cp actifs + 7 placebo
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Adépal - Pacilia Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt 21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia – Minesse – Optinesse - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / EG / Teva / Zentiva / Mylan	24 cp actifs + 4 placebo
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet - Méliane - Carlin 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 / Biogaran / EG / Mylan / Sandoz / Teva / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)

	Gestodène		Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Minulet – Carlin 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Biogaran / EG / Mylan / Teva / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Tri-Minulet - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Effprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt

<b>Autres (parfois appelées 4<sup>ème</sup> génération)</b>	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran / Mylan / Sandoz	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran / Mylan / Sandoz	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle continu - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu / GNR / Mylan continu Yaz – Rimendia – Drospirénone Ethinylestradiol Mylan Pharma continu	21 cp actifs + 7 placebo 24 cp actifs + 4 placebo

	DiénoGEST	Multiphasique	DiénoGEST 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo
	Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo

cp : comprimé - EE : éthinylestradiol - j : jour

**Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 JANVIER 2013**  
**Progestatifs**

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	---	Lévonorgestrel 30 µg	Microval	28 cp
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	---	Désogestrel 75 µg	Cérazette – Clareal - Desopop - Antigone – Diamilla - Optimizette - Désogestrel 75 µg Biogaran / EG / Mylan / Teva / Zentiva	28 cp

**Figure 2: contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er Janvier 2015 (source : ANSM, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) )**

### 3. RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE LA PILULE : LES POLEMIQUES

#### 3.1. DES RISQUES DÉJÀ CONNUS DEPUIS LONGTEMPS : LE PREMIER « PILL SCARE » (CRISE DE LA PILULE) EN 1969.

Les premières inquiétudes portant sur les risques de la pilule concernaient le risque de survenue de cancers. Le risque de thrombose n'était pas soupçonné. Les études des années 1950, avant mise sur le marché, manquaient d'envergure pour détecter ce risque.

Le premier cas rapporté de thrombose veineuse remonte à 1961 en Angleterre. (Jordan WM., 1961). Le premier cas rapporté de thrombose d'artère coronaire lié à l'utilisation de COC remonte à 1963. (Boyce J. et al, 1963). D'autres cas d'accidents thromboemboliques veineux (ATV) ou d'accidents thromboemboliques artériels (ATA) ont suivi. Les chercheurs britanniques, bientôt suivis des américains, furent les premiers à démontrer les effets thromboemboliques des COC. Les études montrèrent que les femmes prenant un COC avaient 3 à 4,4 fois plus de risque que les non utilisatrices de faire un accident thromboembolique - thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP) ou infarctus du myocarde (IDM). (Marks Lara V., 2001, p145-146).

Dès 1970, les études qui suivirent soulignèrent un risque plus élevé pour des doses importantes d'œstrogène, et chez les femmes de plus de 35 ans. Le tabac fut rapidement incriminé en tant que facteur de risque supplémentaire vis-à-vis des accidents thromboemboliques.

La réaction des pouvoirs publics et des autorités de santé ne fut pas la même dans tous les pays. En Grande Bretagne, en 1969, eut lieu la première « crise de la pilule ». Sous la pression des médias et d'une partie de la classe politique, les risques liés à la prise de COC furent dénoncés au grand public. La profession médicale fut accusée de minimiser le problème. S'en est suivi une série d'articles et d'émissions dans les médias. Cette fièvre médiatico-politique a également gagné les Etats-Unis.

Les autorités britanniques furent les premières à limiter la dose d'œstrogène à moins de 50µg dans les COC (1969). La décision fut prise du jour au lendemain par les autorités de santé, sans prendre le temps d'envoyer des recommandations aux médecins généralistes. Des milliers de patientes affolées appelèrent leur médecin dans les jours qui suivirent. Aux Etats-Unis, on préféra informer les utilisatrices des risques (avertissements dans les notices de pilule). En 1978, 40% des COC prescrits dans le pays étaient encore dosés à 100 µg d'œstrogène. Ce n'est qu'en 1988 que la Food and Drug Administration (FDA) a obtenu des firmes pharmaceutiques le retrait des COC dosés à plus de 50µg d'œstrogène. (Marks Lara V., 2001, p146-147).

### 3.2. DES ANTECEDENTS : LA « PILL SCARE » DE 1995 EN ANGLETERRE

La « pille scare », ou « crise de la pilule » de 1969 concernait des pilules de 1<sup>ère</sup> génération (avec des doses souvent trop élevées d'oestrogène). Comme nous l'avons vu, des COC contenant des progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération furent commercialisés dès le milieu des années 1970, puis de 3<sup>ème</sup> génération à partir de 1984.

Fin 1995, les premiers résultats de plusieurs études indépendantes de grande envergure rapportèrent un risque 2 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques chez les utilisatrices de COC de 3<sup>ème</sup> génération, que chez les utilisatrices de COC de 2<sup>ème</sup> génération. (OMS, 1996), (Jick H. et al, 1995). Les études sur le sujet avaient jusqu'ici été discordantes, sur ces nouvelles molécules annoncées au départ comme moins thromboemboliques.

En octobre 1995 au Royaume Uni, suite à ces nouvelles données scientifiques, les autorités médicales adressèrent un avertissement à tous les médecins et pharmaciens du pays. Ce courrier annonçait un risque d'ATV 2 fois plus élevé sous COC au désogestrel ou gestodène (3<sup>ème</sup> générations), que sous COC au levonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération). Il déconseillait la prescription de COC de 3<sup>ème</sup> génération aux patientes ayant des facteurs de risque de thrombose veineuse (telle que l'obésité ou un antécédent de TVP). S'en est suivi une « crise de la pilule » rappelant celle de 1969. Dans le pays, la prescription de pilules de 3<sup>ème</sup> génération s'effondra. Cette baisse fut particulièrement marquée chez les patientes jeunes, chez qui cette pilule était largement prescrite. En quelques mois, la part des pilules de 3<sup>ème</sup> génération est passée de 82,1% à 11,4% chez les 15-19 ans, et de 71,1 à 21,1% chez les 20-24 ans. (Jick H. et al, 2000)

Cette « panique de la pilule » de 1995 a provoqué des arrêts brutaux de prise de COC. En 1996, le Royaume Uni a connu une augmentation de l'incidence des grossesses (passant de 30,7 à 31,4 pour 1 000 femmes par an). (Jick SS, Vasilakis C, Jick H., 1998). En Angleterre et au Pays de Galles, le nombre de conceptions a brutalement augmenté de 5% lors du premier trimestre de 1996, en sens inverse de la tendance de la période. Il y eut 26 000 conceptions de plus en 1996 (+3.29%). Alors qu'il était en baisse constante, le nombre d'avortements a augmenté de 8% en 1996, par rapport à l'année 1995, avec plus de 13 000 nouveaux cas. Le nombre d'avortements chez les 15-19 ans a augmenté de 15%. Les autorités ont estimé le coût du surplus du nombre de grossesses pour le système de santé à 21 millions de £ pour les soins liés à la maternité, et 4 à 6 millions de £ pour les soins liés aux avortements. (Furedi A., 1999).

L'annonce des effets secondaires des COC de 3<sup>ème</sup> génération a été jugée prématurée par certains. Elle a provoqué une panique chez les patientes, et des conséquences sanitaires peut-être plus importantes que celles que l'on tendait à éviter. Cette gestion a en tout cas suscité un vif débat. (Furedi

A., 1999). De plus, la crise de la pilule a provoqué une méfiance envers un mode de contraception efficace, un bouleversement des habitudes contraceptives, avec des conséquences encore à venir.

La crise de la pilule dépassa les frontières du Royaume-Uni. La Norvège connut le même type de crise, les autorités ayant pris des décisions similaires. (Skjeldestad, F.E., 1997). Le Danemark connut une crise en 1997 (Hansen M. L.H. et al, 2009).

### 3.3.LE DEBAT A PROPOS DES PILULES EN FRANCE EN 2012

#### 3.3.1. *LES FAITS ET LEUR GESTION PAR LES AUTORITES DE SANTE*

Les différentes « crises de la pilule » que nous venons d'évoquer le prouvent, gérer une alerte de santé est un exercice difficile pour les autorités. Un délicat équilibre doit être recherché : l'annonce d'un risque sanitaire risque d'affoler les patients et les médias. Les réactions en chaîne qui en découlent peuvent avoir des conséquences pires que celles que l'on souhaitait éviter. D'un autre côté, faire courir à la population un risque connu est impensable. Plus la spécialité pharmaceutique concernée est prescrite, plus les conséquences seront importantes. Or, la pilule contraceptive est utilisée par une grande majorité de femmes.

Quelques mois seulement après le scandale du benfluorex (Médiator<sup>R</sup>), et la polémique sur le vaccin contre la grippe H1N1, les autorités de santé ont donc tenté d'anticiper une nouvelle crise sanitaire. Nous rappelons ci-dessous l'enchaînement des faits, et les mesures prises par les autorités de santé françaises.

Les données scientifiques attestant du risque thromboembolique des nouveaux progestatifs, les autorités de santé ont réagi bien avant la crise. Dès 2007, la HAS recommandait de ne prescrire un COC de 3<sup>ème</sup> génération qu'en 2<sup>ème</sup> intention. (HAS, 2007). Suite à une réévaluation des COC de 3<sup>ème</sup> génération, la HAS estimait dès juin 2012 que leur service médical rendu (SMR) était « insuffisant en 1<sup>ère</sup> intention, et modéré en 2<sup>ème</sup> intention ». (HAS, juin 2012). Le ministère de la santé annonçait donc le déremboursement de ces pilules à compter de septembre 2013. (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Communiqué du 20 septembre 2012).

Le 14 décembre 2012, une jeune femme portait plainte au pénal pour « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine » contre le directeur général du laboratoire pharmaceutique Bayer. Cette jeune femme avait été victime d'un AVC dont elle gardait d'importantes séquelles, suite à la prise de la pilule Méliane<sup>R</sup>, pilule de 3<sup>ème</sup> génération. La commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux de Bordeaux avait reconnu l'imputabilité de l'AVC à la prise

du contraceptif en juin 2012. Une plainte était également déposée contre le directeur général de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour n'avoir pas demandé le retrait du marché de cette pilule. Ce même 14 décembre 2012, le journal « Le Monde » titrait « Alerte sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération » (Cabut S., 2014). S'en est suivi une campagne de médiatisation importante sur les risques thromboemboliques liés à la pilule, et plus particulièrement liés aux pilules dites de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. D'autres plaintes furent par la suite déposées par des femmes victimes d'accidents thromboemboliques veineux et artériels sous COC.

Suite à cette campagne de médiatisation, la date du déremboursement des COC de 3<sup>ème</sup> génération fut avancée au 31 Mars 2013 par la Ministre de la Santé. Il était demandé aux praticiens de ne plus prescrire les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération en première intention. (ANSM, actualité, 2013), (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 3 janvier 2013). La suspension de la vente de la spécialité Daine 35<sup>R</sup> fut prise quelques jours plus tard, avec mise à disposition d'un numéro vert. Il était demandé aux femmes utilisatrices de cette spécialité de ne pas interrompre brutalement la prise, et de recontacter leur médecin. Des milliers d'appels ont été enregistrés. (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 30 janvier 2013).

Parallèlement à une campagne d'information (adressée aux patientes et aux professionnels), une étude épidémiologique sur les risques d'embolie pulmonaire et de thrombose artérielle a été réalisée de février à juin 2013 par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. (Cnamts–DSES–DESP, 2013). Début 2013, la France engageait également une procédure d'arbitrage auprès de l'European Medicines Agency (EMA) concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, et demandait une réévaluation de la balance bénéfices-risques de ces spécialités. Le 16 janvier 2014, l'EMA publiait ses conclusions en se basant sur toutes les données disponibles : la balance bénéfices-risques demeurait favorable aux COC, mais ces spécialités faisaient l'objet de la mise en place d'avertissements, et de restrictions selon certains facteurs de risques. (cf chapitre sur les recommandations actuelles). (EMA, 2014). L'EMA demandait à la France de remettre la spécialité « Diane 35 » sur le marché, mais avec une modification de l'AMM. Ce médicament ne devait plus être prescrit comme contraceptif, mais comme traitement de l'acné, dans un contexte d'hyper androgénie, en 2<sup>ème</sup> intention. (ANSM, Eléments de contexte, 2013)

Ainsi, les autorités sanitaires ont agi en amont, et après la médiatisation de la plainte déposée en décembre 2012 par une patiente victime d'AVC. Malgré les mesures prises, les conséquences semblent avoir été réelles, comme nous le verrons.

### 3.3.2. IMPACT DE LA POLEMIQUE DE 2012 EN FRANCE

Le débat de fin 2012 sur les effets thromboemboliques des dernières générations de pilules oestroprogestatives a eu des conséquences à la fois économiques, sanitaires et sociales.

- Impact économique

La vente de COC en France (toutes générations confondues) a baissé de 9% en 2 ans, après décembre 2012. En 2013, les ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération se sont effondrées de 48% par rapport à 2012. Sur la période de janvier à avril 2014, la diminution des ventes atteignait même 60% (par rapport à janvier-avril 2012), et 69% chez les 15-19 ans. (ANSM., 2014 juin).

Cette baisse des ventes des pilules des dernières générations semble avoir profité aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, avec une hausse de la consommation de 32% lors de l'année 2013. La hausse était de 36% sur la période janvier-avril 2014 par rapport à la même période en 2012. Le ratio des ventes de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération par rapport aux ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération est passé de 52% / 48 % en avril 2012, à 79% / 21% en avril 2014. (ANSM., 2014 juin). Les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération représentaient 40% des pilules utilisées en 2010, et 25% en 2013. (Bajos N. et al. 2014).

Nous n'avons pas retrouvé d'éléments en faveur de ruptures d'approvisionnement des COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération suite à l'augmentation de la demande.

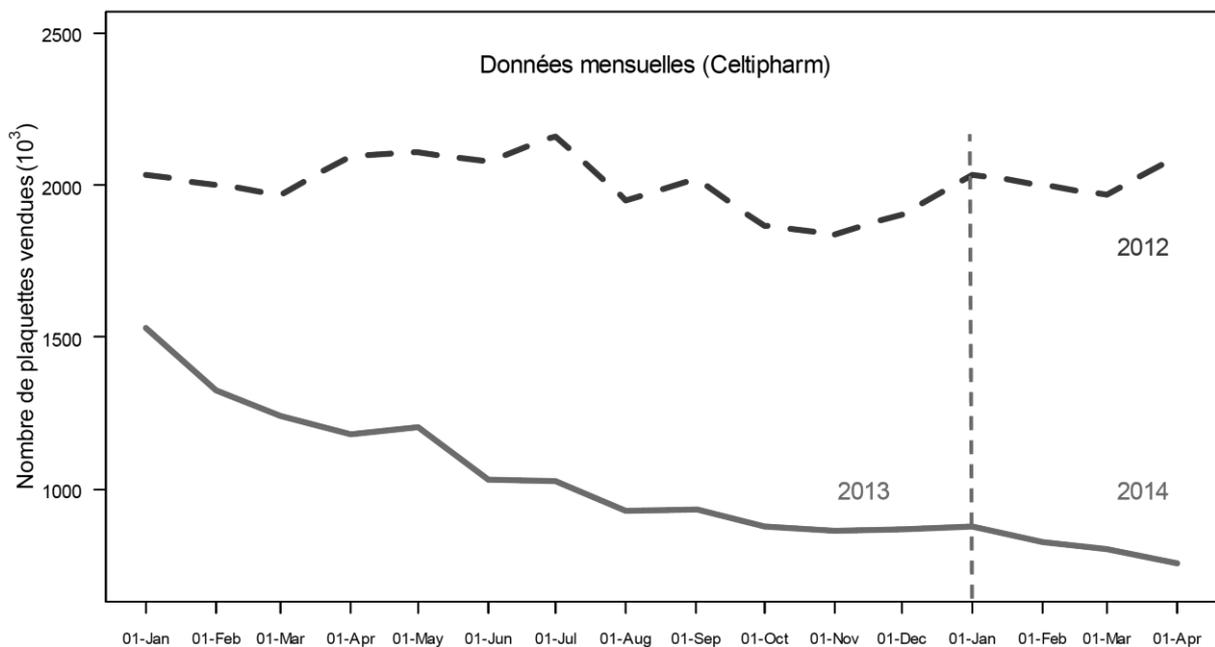


Figure 3: ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. source: ANSM

Les ventes de COC avec les plus gros dosages en œstrogène ont également diminué, au profit de plus faiblement dosés. La part des contraceptifs oraux contenant un progestatif seul, a elle augmenté de 8,1% en 2013, celle des contraceptifs progestatifs non oraux (dispositif transdermique et anneau vaginal) de 16%. (ANSM., 2014 juin).

- Impact sanitaire et social

Suite à la crise de la pilule de 2012, les pouvoirs publics ont craint une défiance des utilisatrices envers la pilule, mais également envers les moyens de contraception « médicaux ».

- ✓ Une diminution de l'utilisation de la pilule, mais pas de désertification de la contraception

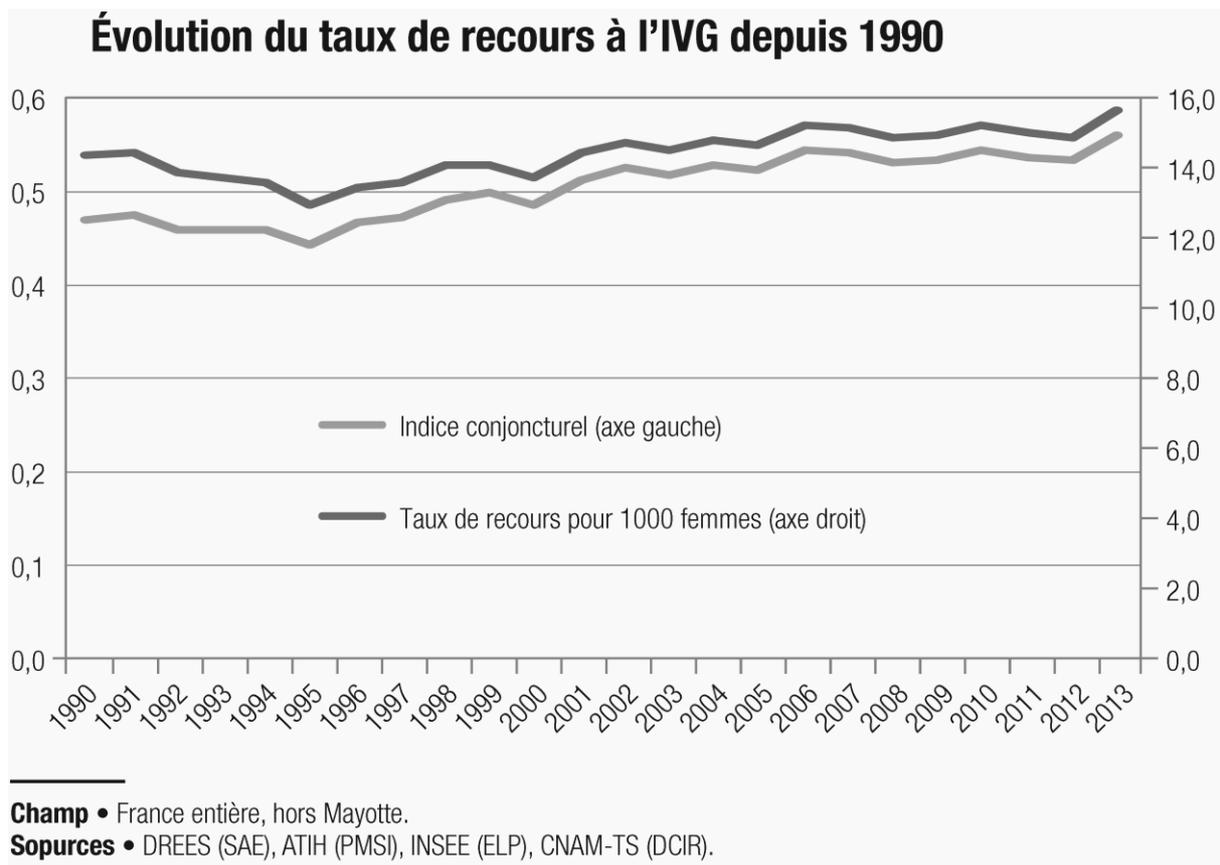
La France a effectivement connu en 2013 une diminution de l'utilisation des pilules, comme nous l'avons vu plus haut. Par contre, la diminution des ventes globales de contraceptifs (préservatifs exclus) a été très modérée (diminution de 0,5% en 2013, et début 2014). (ANSM., 2014 juin). Selon l'enquête Fécond-2013, la part des femmes concernées par la contraception et qui n'en utilisaient aucune est restée stable entre 2010 et 2013 (3%) (Bajos N. et al. 2014).

- ✓ Une augmentation très modérée des IVG

Le nombre d'IVG en France est globalement stable depuis plusieurs années, avec de légères fluctuations. Il est passé de 219 100 IVG en 2012 à 229 000 en 2014, en France. Le taux en France métropolitaine était de 15,3 IVG pour 1000 femmes en 2013 (contre 14,5 en 2012). Les taux varient d'une région à l'autre, et sont plus élevés dans les DOM-TOM. Après 2 années de légère diminution, l'incidence a légèrement augmenté en 2013 (+5% en France métropolitaine), et a ensuite diminué en 2014 (de 3,4%). Après correction selon certaines variables, une « tendance se dessinait à la hausse » pour 2013, et « à la baisse » pour 2014, selon les auteurs (DRESS., 2015).

Cette augmentation des IVG a été d'assez faible envergure, si l'on se souvient de la forte augmentation qu'avait connue la Grande Bretagne en 1995 (augmentation des IVG de 9% en Angleterre et pays de Galles) (Furedi A, 1991). D'autre part, il convient d'être très prudent quant au lien de causalité entre l'augmentation des IVG en 2013 et le débat de décembre 2012 ; de légères fluctuations sont enregistrées chaque année, même si le taux demeure globalement stable. Les auteurs de l'enquête Fécond-2013 considéraient d'ailleurs que la modification des habitudes contraceptives dûe à la polémique de 2012 « ne devrait pas s'accompagner d'une hausse sensible des grossesses non prévues pour la population dans son ensemble », mais une « augmentation pourrait se produire dans certains sous-groupes » (Bajos N. et al, 2014).

Le recours aux contraceptifs d'urgence s'est stabilisé en France depuis plusieurs années. (DRESS., 2015). Cependant, leur consommation a augmenté de 5,6% entre 2012 et début 2014 (ANSM., 2014 juin).



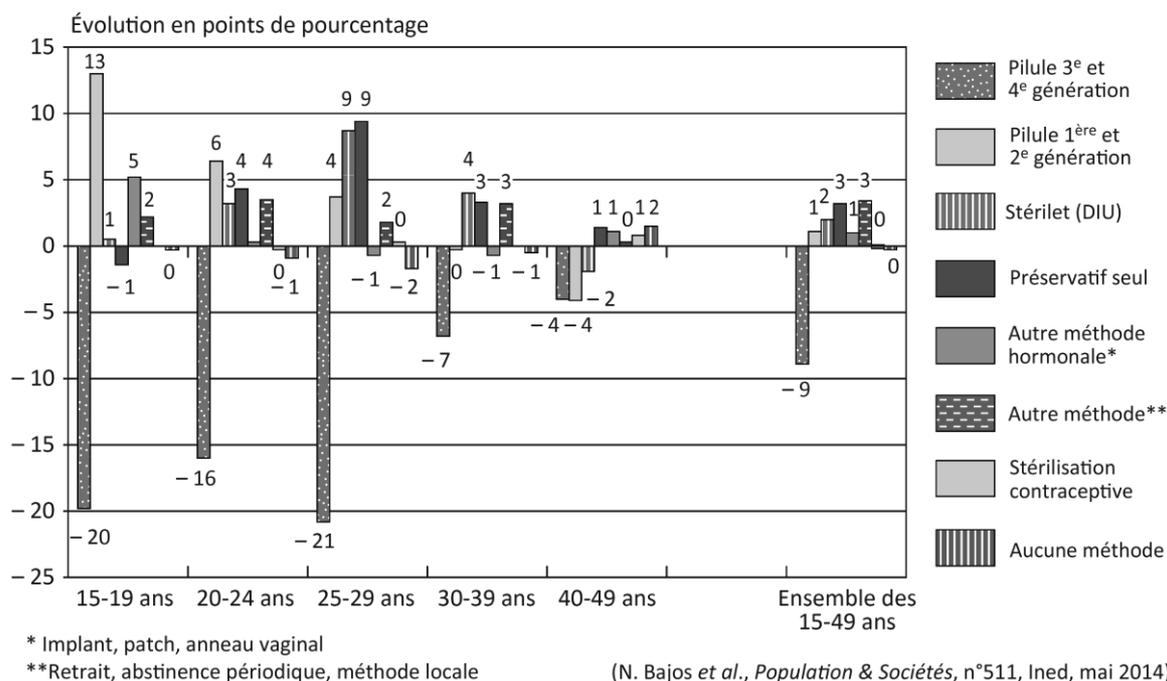
**Figure 4: évolution du taux de recours à l'IVG depuis 1990. (Source: DRESS. 2015)**

- ✓ Une diversification des méthodes contraceptives, sans désaffection de la contraception

La crise de 2012 semble avoir modifié le paysage contraceptif français dans son ensemble. Les enquêtes Fécond de 2010 et de 2013 ont montré que la pilule était toujours le moyen de contraception le plus utilisé en France, mais qu'elle perdait du terrain. La part de son utilisation est passée de 50 à 41% entre 2010 et 2013. La baisse de l'utilisation de la pilule s'était amorcée dès les années 2000, mais la tendance a accéléré depuis 2012. (Bajos N. et al. 2014).

Selon Bajos et al., la crise de 2012 aurait bel et bien provoqué une désaffection à l'égard de la pilule. Les reports des utilisatrices des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ne se seraient faits que

partiellement vers les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Le paysage contraceptif français s'est diversifié, comme le montre la figure suivante.



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.

**Figure 5: évolution des méthodes de contraception utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes. d'après Bajos et al.**

Un report semble s'être effectué de la pilule vers d'autres méthodes contraceptives : le stérilet (+1,9% entre 2010 et 2013, + 45% pour le stérilet au cuivre entre fin 2012 et début 2014, la hausse atteignant même 60% chez les 20-29 ans), le préservatif (+3,2% entre 2010 et 2013). L'usage de la pilule a parfois été remplacé par l'usage de méthodes moins efficaces (retrait : +3,4% entre 2010 et 2013). (Bajos N. et al. 2014), (ANSM., 2014 juin). Cependant, la France ne semble pas avoir connu de forte augmentation du nombre de grossesses non désirées, du moins pour le moment.

✓ Des inégalités sociales sont apparues dans les choix contraceptifs.

- Des différences selon l'âge :

La baisse du recours à la pilule a été plus marquée chez les plus jeunes (moins de 30 ans). Chez les femmes de 15 à 19 ans, la forte baisse du recours aux COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (-20%) a été compensée partiellement par un recours aux COC de générations précédentes (+13%). Par contre, les

femmes de 25-29 ans ont d'avantage opté pour le stérilet. Même si l'usage du stérilet reste très faible chez les femmes jeunes sans enfants, entre 2010 et 2013 le DIU a pour la première fois progressé dans ces catégories d'âge (+3% chez les 20-24 ans, + 8% chez les 25-29 ans). (Bajos N. et al. 2014).

- Des différences selon les diplômés et la catégorie socio-professionnelle :

Les femmes non diplômées, ou celles dans une situation financière difficile ont d'avantage abandonné les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération pour des méthodes moins efficaces, telles que des méthodes de datations ou le retrait. Les femmes détentrices d'un CAP ou d'un BEP, et les employées en règle générale, ont plutôt préféré l'usage du préservatif. Les femmes les plus diplômées et les cadres ont plus souvent abandonné les COC de dernières générations pour le DIU. Certaines d'entre elles ont opté pour une méthode naturelle. (Bajos N. et al. 2014).

- Une dégradation de l'image de la pilule, en partie due au débat de fin 2012

Dans l'enquête Fécond- 2010, 44% des femmes étaient tout à fait d'accord avec l'affirmation : « la pilule permet aux femmes d'avoir une sexualité plus épanouie ». Dans l'enquête Fécond – 2013, elles n'étaient plus que 37% à le penser. Plus elles étaient jeunes, et moins le niveau socio-professionnel était élevé, moins elles partageaient cette idée.

La polémique de décembre 2012 concernant les risques thromboemboliques liés aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération semble être à l'origine des changements constatés. Cette hypothèse s'appuie sur deux constatations : d'une part, les habitudes contraceptives se sont modifiées de manière significative depuis janvier 2013, d'autre part, une grande partie de la population française était au courant du débat médiatique sur les pilules (77% des femmes et 56% des hommes, en 2013). Et près d'une femme sur 5 a déclaré avoir changé de méthode contraceptive depuis ce débat. (Bajos N. et al. 2014).

### 3.3.3. CONCLUSION :

Le débat sur les effets secondaires thromboemboliques des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération semble avoir modifié le paysage contraceptif en France:

- La défiance envers les pilules de nouvelles générations a favorisé une diversification des méthodes contraceptives.
- Il n'y a eu une augmentation modérée du nombre de grossesses non désirées et d'IVG, et le pourcentage des femmes sans contraceptif est resté stable.
- Une partie des femmes a aujourd'hui recours à des méthodes réputées moins efficaces (méthodes naturelles notamment)
- Des inégalités sociales sont apparues.

## 4. LES RISQUES THROMBOEMBOLIQUES

### 4.1. LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

Comme nous l'avons vu, le risque thromboembolique veineux associé à la prise d'un COC est connu depuis les années 1960. Etant donné le nombre d'utilisatrices de ce type de contraception, cette question est rapidement devenue un enjeu de santé publique. L'OMS elle-même a lancé de vastes études sur le sujet. (OMS, 1995).

L'ensemble des études est en faveur de l'association entre risque thromboembolique veineux et COC. (cf tableau suivant).

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.

**Figure 6: Risque relatif d'évènements thromboemboliques sous COC selon les études. Le groupe des femmes sans Contraception hormonale est pris comme référence (sauf spécification).**

**Source : Lidegaard et al, 2011**

Des études récentes de grande envergure (certaines commandées par des gouvernements et réalisées à une échelle nationale), ont permis de préciser ce risque. Le risque d'ATV serait 5 fois plus important chez les patientes prenant un COC (toutes spécialités confondues), par rapport aux non utilisatrices. (Van Hylckama Vlieg A; 2009).

Néanmoins, le risque d'ATV n'est pas le même pour tous les COC. Les études ayant tenté de préciser ce risque en fonction des molécules ont parfois montré des résultats contradictoires.

Les localisations des ATV sous COC sont multiples : les plus souvent il s'agit thromboses veineuses profondes (TVP) (dans les 2 tiers des cas) du membre supérieur et du membre inférieur et d'embolies pulmonaires (EP) (dans 1 quart des cas), mais également de thromboses veineuses cérébrales (1,9 %), de thromboses de la veine cave (0,1 %), de la veine porte (0,4 %), (Lidegaard O. et al. 2011), des veines rénales... (Jick SS, 2011).

#### *4.1.1. DIFFERENTS NIVEAUX DE RISQUE SELON LE TYPE DE PROGESTATIFS*

Le risque d'ATV est donc augmenté sous COC, mais de façon plus ou moins importante selon les molécules. Selon le type de progestatif contenu dans la pilule, le risque serait entre 3 et 7 fois plus important chez les utilisatrices que chez les non utilisatrices. (Lidegaard O. et al. 2011), Nous détaillons ci-dessous les risques selon le type de progestatif.

- Pour les COC de 1<sup>ère</sup> génération (COC, contenant de la noréthistérone) :

L'incidence des ATV chez les femmes non utilisatrices de COC est d'à peu près 2 pour 10 000 par femme par an. La prise d'un COC de première génération semble multiplier cette incidence par 3. (EMA. 2014)

Certaines études retrouvent même un risque plus élevé. Une étude menée par Van Hylckama et al, aux Pays-Bas entre 1999 et 2004, et portant sur une population de 1524 cas et 1760 témoins, a montré que le risque de TVP ou d'EP était quatre fois plus important chez les patientes sous COC de 1<sup>ère</sup> génération par rapport au groupe témoin. (Van Hylckama Vlieg A; 2009). Une autre étude danoise, menée par Lidegaard et al., de 2001 à 2009, et portant sur un échantillon de 1 436 000 patientes, a montré que le risque d'ATV était de 1.5 fois à 6 fois plus important pour le groupe COC de 1<sup>ère</sup> génération par rapport à la population témoin. (Lidegaard O. et al. 2011).

- Pour les COC de 2<sup>ème</sup> génération, (COC contenant du lévonorgestrel ou du norgestrel) :

Les pilules au lévonorgestrel sont parmi les plus répandues. Celles au norgestrel sont moins répandues (Une seule spécialité commercialisée en France ; Stéridril<sup>R</sup>). Comme pour les COC de 1<sup>ère</sup> génération, l'incidence des ATV sous COC de 2<sup>ème</sup> génération triplerait par rapport aux non utilisatrices de COC, pour atteindre à peu près 6 pour 10 000 femmes par an. (EMA, 2014). Selon les mêmes études précitées, le risque de survenue d'ATV pour les COC de 2<sup>ème</sup> génération serait deux à

trois fois plus important, par rapport à la population témoin. (Van Hylckama Vlieg A; 2009), (Lidegaard O. et al. 2011).

- ✓ Les risques d'ATV sont comparables pour les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération.

Les résultats de l'étude cas-témoin menée par Farmer et al. en 2001, ont montré une absence de différence significative du risque d'ATV entre COC de 1<sup>ère</sup> et COC de 2<sup>ème</sup> génération. (Farmer R.D.T. et al, 2001). Dans son rapport, l'EMA concluait que le risque de TVP était similaire entre ces deux générations de COC. (EMA, 2014).

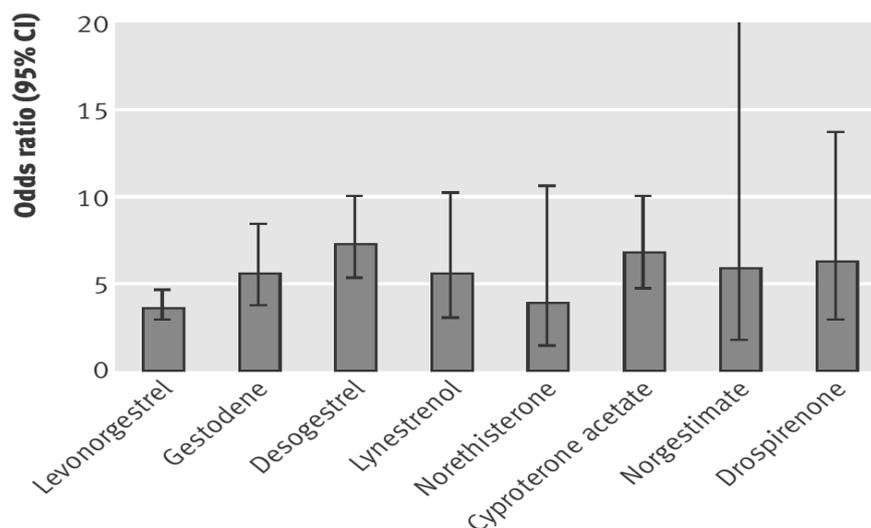
La prise d'un COC de 2<sup>ème</sup> génération (COC contenant du lévonorgestrel) semble donc augmenter le risque d'ATV. Cependant, comme nous le verrons ci-dessous, ce progestatif s'avère être un des moins pourvoyeurs de ce genre d'accidents. C'est la raison pour laquelle il est souvent pris comme référence dans les calculs d'OR des études évaluant le risque des autres progestatifs. C'est également un des progestatif les plus prescrits.

- Pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération (COC contenant du désogestrel, du gestodène, ou du norgestimate) :

Le risque thromboembolique veineux lié à l'usage des nouvelles pilules (3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération) a fait débat dans plusieurs pays ces dernières années. Face à l'inquiétude grandissante, des études de grande envergure ont comparé les risques liés à l'usage des COC des dernières générations (3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération) par rapport aux anciennes (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération).

Sous COC de 3<sup>ème</sup> génération, le risque d'ATV serait 2 fois supérieur que sous COC de 2<sup>ème</sup> génération. L'incidence des ATV sous COC de 3<sup>ème</sup> génération atteindrait 9 à 12 cas pour 10 000 femmes par an (contre 6 pour 10 000 par an pour les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, et 2 pour 10 000 dans la population sans COC). (EMA., 2014).

Plusieurs études de grande envergure ont retrouvé cette augmentation du risque des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération. L'étude de Jick H. et al. inclu plus d'un million de femmes en se basant sur des données de registres anglais, sur la période 1993-1995 (avant la crise de la pilule au Royaume uni) et la période 1996-1999. Cette étude, et l'étude de Van Hylckama Vlieg et al. (déjà citée) sont arrivées aux mêmes conclusions : les COC de 3<sup>ème</sup> génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) exposeraient à un risque d'ATV plus élevé que celles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. (Jick H. et al, 2000), (Van Hylckama Vlieg A. et al, 2009) (cf. fig. 7)



**Figure 7: Risque de thrombose veineuse associé aux différents progestatifs dans les COC, par rapport aux non utilisatrices. Source : Van Hylckama Vlieg A. et al., 2009.**

L'étude de Lidegaard et al. a également retrouvé ce sur-risque, quelle que soit la dose associée d'EE. (cf figure 8). (Lidegaard et al. 2011)

Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

\*Events are venous thromboembolisms.

†Adjusted for age, year, and level of education.

**Figure 8: temps d'exposition, nombre d'évènements thromboemboliques veineux (ETV), incidence, Risque Relatif ajusté (IC: 95%) d'ETV chez les usagères de différents contraceptifs oraux et de DIU hormonaux, avec le groupe des non usagères comme référence. Source : Lidegaard et al. 2011.**

L'étude de la CNAMTS (portant sur plus de 4 millions de femmes) retrouvait quant à elle un risque relatif d'embolie pulmonaire 2 fois plus élevé chez les utilisatrices de COC de 3<sup>ème</sup> génération que chez celles utilisant des COC de 2<sup>ème</sup> génération. (RR : 2,04 ; IC : 1,76-2,37). (CN, DSES, DESP., 2013).

- Au sein des COC de 3<sup>ème</sup> génération :

Le risque d'ATV semble homogène au sein du groupe de ces spécialités, sauf pour les COC contenant du norgestimate. Alors que le risque d'ATV sous COC contenant du désogestrel ou du gestodène serait 2 fois supérieur à celui sous COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, les COC au norgestimate semblent associés à un risque équivalent par rapport aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération.

Le norgestimate semble donc être le progestatif de 3<sup>ème</sup> génération le moins pourvoyeur d'ATV. Les résultats des études furent parfois contradictoires. Certaines concluaient à un risque identique au lévonorgestrel.

Epidemiologic Study	OC comparator	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
Lidegaard <i>et al.</i> , 2002	LNG	0.4 (0.2-0.8)
Lidegaard <i>et al.</i> , 2009	LNG	1.19 (0.96-1.47)
Lidegaard <i>et al.</i> , 2012	LNG 30-40 µg	1.09 (0.86-1.38)
Jick <i>et al.</i> , 2006	LNG + 30 µg EE	1.1 (0.8-5)
Farmer <i>et al.</i> , 2000	LNG 150 µg +EE 30 µg	RR: 1.1 (0.62-2.0) Controlling for year of birth: 1.1 (0.6-2.3) Controlling for 5-year bands: 0.8 (0.3-2.1)

**Figure 9: estimation du risque thromboembolique veineux chez les utilisatrices de COC contenant du norgestimate par rapport aux utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel. Source :EMA. Rapport du 16 janvier 2013, p12)**

L'EMA rappelait que plusieurs études parmi les plus anciennes classaient le norgestimate tantôt parmi les COC de 3<sup>ème</sup> génération, tantôt avec le lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération) et la noréthistérone (1<sup>ère</sup> génération).. Cela rend difficile l'interprétation des résultats des méta-analyses. Selon l'EMA, l'étude de Liedegard de 2011, et celle de Jick *et al.* de 2006 (la seule conçue pour comparer les 2 molécules), incluait un nombre de cas conséquents, et présentaient une méthode fiable. Aucune de ces 2 études ne retrouvait une augmentation du risque d'ATV lié aux COC

contenant du norgestimate, par rapport aux COC de 2<sup>ème</sup> génération. L'ensemble des données disponibles aujourd'hui amenait donc l'EMA à conclure qu'il n'y avait pas de différence de risque d'ATV entre COC au norgestimate (3<sup>ème</sup> génération) et COC au lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération).

En conclusion : les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération seraient donc 2 fois plus pourvoyeurs d'ATV que ceux de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération, exception faite du norgestimate, dont les risques sont équivalents.

- Pour les pilules dites de « 4<sup>ème</sup> génération », (COC contenant de la drospirénone, de la chlormadione, du diogénest, ou du nomégestrol) :

Pour certains auteurs, les pilules dites de 4<sup>ème</sup> génération seraient d'avantage pourvoyeuses d'ATV (COC contenant de la drospirénone notamment). Pour d'autres auteurs, il est encore difficile de conclure avec certitude aujourd'hui. Il n'y a pas assez de données actuellement, en raison de mises sur le marché récentes, et de la faible représentation dans les études. Les résultats semblent hétérogènes, au sein de la famille dite de « 4<sup>ème</sup> génération ». Le risque thromboembolique a donc été étudié et précisé pour chacune des molécules progestatives.

- ✓ Concernant les COC à la drospirénone :

D'après les résultats issus de l'étude de Lidegaard et al. (2011), l'incidence des ATV sous COC à la drospirénone serait la même que sous COC de 3<sup>ème</sup> génération (soit un risque d'ATV 2 fois plus important que pour les COC de 2<sup>ème</sup> génération). (Lidegaard et al. 2011). Cependant certaines études ne retrouveraient pas de sur-risque par rapport aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération (Seeger, J. D. et al., 2007), (Dinger, J. C. et al, 2007). Pour certains auteurs, ces études contiendraient des biais expliquant les résultats contradictoires avec des études plus récentes. (Jick SS, Hernandez RK., 2011), (Jick H. et al, 2000). Après avoir étudié les résultats issus de la littérature, l'EMA a donc conclu à un risque d'ATV de 1,5 à 2 fois plus élevé sous COC à la drospirénone que sous COC de 2<sup>ème</sup> génération (comme pour les COC de 3<sup>ème</sup> génération). (EMA., 2014).

- ✓ Concernant les COC à chlormadione :

Les 11 études cliniques sur la chlormadione recensées par l'EMA étaient parfois contradictoires, et leurs objectifs étaient différents. Ces études n'ont pas permis de démontrer une augmentation du risque d'ATV lié au COC à la chlormadione. Il n'a pas été retrouvé d'étude comparant directement le risque d'ATV sous COC à la chlormadione au risque sous COC de 2<sup>ème</sup>

génération. L'incidence des ATV sous COC à la chlormadione est donc actuellement inconnue, les données concernant le risque thromboembolique veineux lié à ces COC étant insuffisantes pour conclure. (EMA., 2014)

✓ Concernant les COC au diénogest :

Ni l'incidence, ni le risque relatif de ces COC comparé aux COC de 2<sup>ème</sup> génération ne sont actuellement établis avec certitude. (EMA., 2014)

Il existe deux types de ces COC : le diénogest peut être associé à de l'éthinylestradiol (EE), ou à du valérate d'oestradiol (un ester du 17 bêta estradiol). Cette dernière association était la seule commercialisée en France au 1<sup>er</sup> janvier 2015 (pilule Qlaira<sup>R</sup>). Concernant les COC associant diénogest et valérate d'oestradiol, une étude post autorisation de mise sur le marché a été demandée par l'EMA (étude INAS-SCORE). Elle a été prolongée jusqu'en décembre 2017. Ses résultats ne sont pas encore disponibles. Concernant les COC associant diénogest et EE, les études de pharmacovigilance citées par l'EMA ne permettent pas encore d'exclure un risque égal à celui des COC aux COC de 3<sup>ème</sup> génération (au désogestrel ou au gestodène).

L'EMA a donc considéré que les données sur les COC au diénogest étaient encore insuffisantes. (EMA., 2014)

✓ Concernant les COC au nomégestrol :

L'incidence des ETV sous ces COC n'est pas encore connue. Une étude visant à comparer le risque d'ETV sous ces pilules au même risque sous COC au lévonorgestrel est prévue (étude « CELINA »). D'après l'EMA, les essais cliniques de pré-commercialisation et une étude en cours organisée par la Marketing Authorisation Holder (pharmaceutical industry Europe) n'avaient pas recensés d'ATV en janvier 2014. (EMA., 2014)

✓ Le cas des COC contenant de l'acétate de cyprostérone :

Il s'agit de la spécialité Diane 35<sup>R</sup>. Elle n'est pas commercialisée en France en tant que pilule contraceptive. Nous en parlons brièvement car cette spécialité a été au centre du débat médiatique depuis décembre 2012. Par rapport à des femmes sans COC, le risque d'ATV serait de 4 fois (Lidegaard O. et al, 2011) à 6 fois plus important (A van Hylckama Vlieg, 2009).

#### 4.1.2. CONCLUSION

Voici ce qu'il faut retenir de l'estimation des risques d'événements thromboemboliques veineux selon les progestatifs :

Progestatif contenu dans le contraceptif, associé à de l'EE (sauf mention contraire)	Risque relatif vs. lévonorgestrel	Incidence estimée des ATV (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non utilisatrice de contraceptif hormonal, non enceinte	-	2
Non utilisatrices, enceintes	-	6
lévonorgestrel	Référence	5- 7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5 - 7
Gestodène/ Désogestrel / Drospirénone	1,5 – 2,0	9 - 12
Etonogestrel / Norelgestromine	1,0 – 2,0	6 - 12
Chlormadione / Diénogest / Acétate de nomégestrol (+ Estradiol)	A confirmer (études en cours)	A confirmer (études en cours)

**Figure 10: Risque relatif et incidence des ETV selon le type de progestatif utilisé. source: ANSM. (ANSM., 12/02/2014)**

- Différents niveaux de risque selon la dose d'œstrogène

L'augmentation du risque d'accident thrombotique veineux sous COC augmente avec la dose d'œstrogène. Ce rôle des oestrogènes est connu depuis les années 1960, mais s'est vérifié dans les études récentes. A cause de cela, les doses d'œstrogène ont régulièrement baissé depuis l'apparition de la pilule.

Pour les pilules de première génération : le risque d'ATV diminuerait en passant d'une dose associée de 50µg d'EE à 30-40µg. (Lidegaard O. et al, 2011),

Pour les pilules de 2<sup>ème</sup> génération : le risque diminuerait en passant de 50µg d'EE à 30-40 µg, et de 30 à 40 µg d'EE. (Lidegaard O. et al, 2011), (Van Hylckama Vlieg A., 2009). Par contre, il ne diminuerait plus en passant de 30 à 20 µg d'EE. (Van Hylckama Vlieg A., 2009).

Pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération (contenant du gestodène ou du désogestrel) : le risque d'ATV diminuerait quand on passe de 30 µg à 20 µg d'EE. (Van Hylckama Vlieg A., 2009).

Pour les pilules de 4<sup>ème</sup> génération (contenant de la drospirénone) : le risque ne diminuerait pas quand la dose d'EE passe de 30µg à 20µg. (Lidegaard O. et al, 2011)

Après revue de la littérature, l'EMA a conclu qu'il pourrait y avoir des éléments montrant une diminution du risque en réduisant la dose d'EE de 40-30µg à 20 µg dans les COC. Cependant les données seraient encore insuffisantes pour conclure et faire des recommandations. (EMA., 2014)

- Pilules monophasiques et triphasiques

Il n'y aurait pas de différence significative de risque d'ATV entre pilule monophasiques et triphasiques (avec variation de la dose d'EE au cours du cycle). (Van Hylckama Vlieg A., 2009)

- Le risque est également présent pour d'autres progestatifs

Il existerait une augmentation du risque d'ETV lié à des progestatifs de nouvelles générations qui entrent dans la composition de contraceptifs qui ne sont pas des pilules. Nous le mentionnons rapidement, car ils ne rentrent pas dans le cadre de notre travail :

- ✓ L'étonogestrel (Implant contraceptif Nexplanon<sup>R</sup>, anneau vaginal nuvaring<sup>R</sup>)
- ✓ La norelgestromine (associé à de l'Étynil Oestradiol dans le dispositif transdermique Evra<sup>R</sup>)

L'incidence des thromboses veineuses profondes liées à ces 2 progestatifs serait évaluée entre 9 et 12 pour 10 000 femmes par an, (vs 6 pour 10 000 femmes par an sous COC de 2<sup>ème</sup> génération) (ANSM., 2013). Le risque serait significativement plus élevé que sous COC au lévonorgestrel. (2 fois plus élevé). (Lidegaard O, et al., 2012).

Le risque thromboembolique veineux des contraceptifs oraux progestatifs seuls a été moins étudié. Le risque semble moins important que pour les COC. Une méta-analyse retrouvait des résultats divergents selon les études. Les résultats n'étaient pas significatifs. (Bergendal, A. et al., 2009).

## 4.2. LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE ARTERIEL

Le risque de faire un accident thromboembolique artériel (ATA) sous COC était soupçonné depuis longtemps. Les accidents thromboemboliques artériels regroupent les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Les études sur le risque thromboembolique artériel des COC sont moins nombreuses que celles sur le risque thromboembolique veineux. Elles sont parfois contradictoires, en particuliers concernant les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Rappelons que ces pathologies sont rares dans les tranches d'âge concernées par la prise de pilule. A cela s'ajoute une consommation peu importante des pilules les plus récentes. Les études regroupent souvent trop peu de cas pour pouvoir conclure.

- Le risque thromboembolique artériel augmente pour l'ensemble des pilules oestroprogestatives

Dans une étude de cohorte danoise datant de 2012, Lidegard et al ont suivi pendant 15 ans plus d'un million et demi de femmes de 15 à 49 ans en se basant sur des registres nationaux. Le risque de faire un ATA sous COC a été retrouvé augmenté pour la quasi-totalité des pilules étudiées, par rapport aux non utilisatrices (augmentation du risque d'un facteur allant jusqu' à 2,3). (Lidegaard O. et al., 2012).

### 4.2.1. RISQUE D'AVC ISCHEMIQUE :

L'incidence serait de 17 pour 100 000 femmes par an sous COC. (Cnamts, DSES, DESP., 20113).

Le risque d'AVC ischémique doublerait sous COC (tous types confondus) par rapport aux non utilisatrices : la méta-analyse de Gillum et al. a retenu 16 études de grande envergure concernant le risque d'AVC ischémique sous pilule. Ces études couvraient des périodes allant de 1964 à 1998. L'usage de COC (toutes spécialités confondues) serait associé à une élévation du risque d'AVC ischémique, avec un risque relatif de 2,75 (IC : 2,24-3,38) par rapport aux non utilisatrices. (Gillum L. A. et al., 2000). L'étude de Lidegard va dans le même sens (sauf pour un des COC étudiés). (Lidegaard O. et al., 2012).

#### 4.2.2. RISQUE D'IDM :

L'incidence des IDM sous COC serait de 8 pour 100 000 femmes par an. (Cnamts, DSES, DESP., 20113). Comme pour l'AVC ischémique, le risque de survenue d'un IDM doublerait également sous COC (tous types confondus). Si l'étude de Dunne et al. concluait qu'il n'y avait pas d'association significative entre usage de COC et IDM (Dunn N. et al, 1999), des études récentes semblent confirmer ce risque : l'étude cas-témoins réalisée par Tanis et al, de 1990 à 1995, regroupant 248 cas et 925 témoins, retrouvait un risque relatif de 2,0 (IC : 1,5-2,8) de survenue d'un IDM chez les utilisatrices de COC par rapport aux non utilisatrices. (Tanis B.C. et al., 2001). L'étude de Lidegard et al. concluait elle aussi à un risque augmenté de survenue d'IDM lié à l'utilisation de COC. Le risque relatif était supérieur à 1 de façon significative pour la majorité des pilules (sauf pour 3 des COC étudiées).

#### 4.2.3. RISQUES SELON LE TYPE DE PROGESTATIF ET LA DOSE D'ŒSTROGÈNE

- Risques selon les progestatifs

Le risque d'ATA (IDM ou AVC), associé à l'usage d'un COC ne serait pas lié au type de progestatif. Il n'y aurait pas de différence de sur-risque entre eux.

L'étude de cohorte réalisée par la Caisse nationale de l'assurance maladie, portant sur plus de 4 millions de femmes sous COC en France de 2010 à 2011, n'a pas retrouvé de différence de risque significative d'ATA entre utilisatrices de COC de 2<sup>ème</sup> génération et de COC de 3<sup>ème</sup> génération. La comparaison des différents progestatifs contenus, de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, et 3<sup>ème</sup> génération (désogestrel, gestodène), ne montrait non plus de différence significative entre eux, après ajustement des résultats. (une combinaison avait un risque significativement supérieur au lévonorgestrel + EE 30-40µg : le norgestrel + EE 50µg). (Cnamts, DSES, DESP., 20113). Liddegard o. et al. retrouvaient des différences de risque d'ATA très minimes entre tous les progestatifs utilisés, différences qui n'étaient là non plus pas significatives. (Lidegaard O. et al., 2012). (cf tableau suivant)

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

\* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

**Figure 11: Incidences et risques relatifs ajustés d'AVC ischémique et d'IDM chez les utilisatrices de différents types de contraceptifs hormonaux, comparés aux non utilisatrices. Source : Liedegard et al, 2012.**

D'autres équipes ayant travaillé sur le sujet n'ont pas non plus retrouvé de différence de risque significative entre classes de progestatifs concernant le risque de thromboses artérielles. (Tanis B.C. et al, 2001), (Gillum L. A. et al., 2000).

L'agence EMA a réaffirmé que le risque thromboembolique artériel était suspecté de longue date. Pourtant, elle reconnaissait qu'il n'y avait pas suffisamment de données sur le sujet pour déterminer si le risque différait selon les molécules. (EMA., 2014)

- Influence de la dose d'œstrogène associée

Si le type de progestatif ne semble pas modifier le risque thromboembolique artériel, la dose d'œstrogène associée le modifie.

Le risque d'infarctus serait plus élevé avec des COC contenant des doses importantes d'EE. Le risque relatif d'IDM (ajusté sur divers facteurs confondants) serait significativement inférieur pour des doses de 20 µg d'EE par rapport à des dosages de 30/40µg. (Cnamts, DSES, DESP., 20113).

Le risque d'AVC ischémique sous COC diminuerait de façon significative lorsque l'on passe de dosages d'EE supérieurs à 50 µg à des dosages inférieurs à 50 µg. (Gillum L. A. et al., 2000). Par contre, ce risque ne serait pas significativement différent lorsque la dose d'EE diminue de 30/40µg à 20 µg. (Cnamts, DSES, DESP., 20113).

#### 4.2.4. CONCLUSION :

L'usage de COC multiplie le risque d'ATA par 2. Cependant, nous manquons encore de données pour préciser si les risques diffèrent selon les molécules. (EMA., 2014)

## 5. LES FACTEURS DE RISQUE ET LES RECOMMANDATIONS

### 5.1.FACTEURS DE RISQUE

- Les pilules oestroprogestatives exposent comme nous l'avons vu aux risques thromboemboliques. Leur usage est donc contre indiqué en présence d'un certain nombre de facteurs de risque : (HAS. Mars 2013, mise à jour :janvier 2015)
  - ✓ Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou de thrombose artérielle
  - ✓ Présence d'un facteur de risque sévère, ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle, notamment : valvulopathie ou trouble du rythme thrombogène, diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie, diabète déséquilibré, HTA, dyslipidémie sévère
  - ✓ Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses : déficit en protéine C ou S, déficit en antithrombine III, résistance à la protéine C activée, syndrome des anticorps antiphospholipides...
  - ✓ Pathologie oculaire d'origine vasculaire
  - ✓ Migraines avec aura
  - ✓ Crises d'épilepsie répétées
  - ✓ Opérations chirurgicales planifiées, période d'immobilisation
- D'autres facteurs de risques cardiovasculaires doivent être pris en compte, tels que :
  - ✓ Âge (>35 ans).

Le risque d'ATV sous COC augmente avec l'âge. Il pourrait être près de 6 fois plus important chez les femmes entre 45 et 49 ans que chez celles entre 15 et 19 ans. (Lidegaard O. et al., 2011).
  - ✓ Tabagisme :Le tabagisme est à lui seul un facteur de risque d'ATV, qui semble s'ajouter au risque propre lié au COC pris. Le tabagisme semblerait représenter le même danger, que l'on prenne un COC donné ou un autre. L'étude danoise de Liedegard n'a pas retrouvé de différence de risque lié au tabac entre les différents progestatifs contenus dans les COC testés. (Lidegaard O. et al., 2012). Le sur-risque d'AVC ischémique lié à l'usage de COC serait le même chez les fumeurs et les non-fumeurs. De la même façon, le sur risque d'AVC ischémique lié aux COC serait indépendant de l' HTA, des antécédents de migraine, ou de l'âge (inférieur ou supérieur à 35 ans). (Gillum L. A. et al., 2000).
- La contraception oestroprogestative expose également à une augmentation potentielle du risque de cancer du sein et du col utérin. D'où les contre-indications suivantes :
  - ✓ Tumeurs malignes hormonodépendantes connues ou suspectées

- ✓ Saignements vaginaux d'étiologie inconnue
- ✓ Hyperplasie endométriale
- Certaines contre-indications sont liées à d'autres effets secondaires possibles :
  - ✓ Affection hépatique sévère
  - ✓ antécédent d'ictère cholestatique (lors d'une grossesse ou lors de l'utilisation d'un COC)
  - ✓ prurit généralisé, cholestase
  - ✓ pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère
  - ✓ insuffisance rénale sévère ou aigüe
  - ✓ porphyrie
  - ✓ otospongiose au cours d'une grossesse
  - ✓ hypersensibilité à une substance active ou à un excipient
  - ✓ association avec des médicaments rentrant en compétition avec la biodisponibilité du COC

#### 5.1.1.1. *Risque thromboembolique et ancienneté de la prise du COC*

- Le risque d'ATV et ancienneté de la prise du COC

D'après les études menées par Van Hylckam Vlieg et Lidegaard, le risque d'ATV serait maximal dans les 3 premiers mois. L'odd ratio (OR) d'ATC par rapport aux non utilisatrices serait lors de cette période de 12,6 (IC : 7.1 à 22.4). (Van Hylckama Vlieg A., 2009). Après 1 an, le risque redescendait, en demeurant 5 fois plus élevé que chez les femmes non utilisatrices. (Van Hylckama Vlieg A., 2009). Après 4 ans sous COC de 2<sup>ème</sup> génération ou contenant du norgestimate (3<sup>ème</sup> génération), le risque d'ATV serait moins de 2 fois plus élevé que chez les non utilisatrices.

Néanmoins, quelle que soit l'ancienneté de la prise, le risque d'ATV des autres COC de 3<sup>ème</sup> génération et ceux de 4<sup>ème</sup> génération, demeurerait plus important qu'avec les COC de 2<sup>ème</sup> génération. (Lidegaard O ; et al., 2011)

- Risque d'ATA ancienneté de la prise du COC

L'analyse statistique de l'étude de Liedegard et al. n'a pas permis de démontrer une modification du risque d'accidents thromboemboliques artériels (ATA) selon la durée d'exposition. En d'autres termes, le risque n'augmentait pas, ni ne diminuait pas significativement au cours du temps. (Lidegaard O. et al., 2012). D'autre part, l'étude a montré que le risque d'ATA lié à l'exposition à un COC était le même chez les femmes n'ayant jamais pris de COC et chez les femmes ayant déjà utilisé un COC.

#### 5.1.1.2. *Facteurs de risques et effets secondaires selon les générations de COC*

Les facteurs de risque personnels de thromboses (tels que les facteurs de risque cardiovasculaires) s'ajoutent au risque propre représenté par le COC. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'études prouvant que la prise d'un COC d'une génération donnée soit plus thrombogène en présence d'un facteur de risque donné. En d'autres termes, la présence d'un facteur de risque (par exemple le tabagisme), augmente le risque de thrombose à lui seul. Rien ne prouve qu'il l'augmente significativement plus chez une patiente sous COC de 3<sup>ème</sup> génération que chez une femme prenant un COC de 2<sup>ème</sup> génération. Par contre, la femme sous COC de 3<sup>ème</sup> génération aura plus de risque de thrombose, car cette génération de pilules en est plus pourvoyeuse. Les risques s'ajoutent, mais ne semblent pas synergiques.

A titre d'exemple, concernant l'obésité, selon Lidegaard, aucune étude en 2011 n'avait démontré une différence de risque d'ATV lié à l'usage d'un type de progestatif ou d'un autre chez la femme obèse (Lidegaard et al, 2011).

Autre exemple : les patientes présentant une mutation du facteur V (Leiden) ont plus de risque de faire une thrombose veineuse profonde (TVP). Par contre, le sur risque de TVP lié à la prise d'un COC de 3<sup>ème</sup> génération par rapport à la prise d'un COC de 2<sup>ème</sup> génération est le même, chez les femmes présentant la mutation, et chez les femmes ne la présentant pas. (Bloemenkamp KWM, 1995).

### 5.1.2. RECOMMANDATIONS

Aucune étude n'a démontré que les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations sur la prévention des grossesses, l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les ménométrorragies. (HAS.2013, mise à jour: janvier 2015), (ANSM, 2013).

Il est aujourd'hui recommandé de prescrire prioritairement un COC de 1<sup>ère</sup> génération, ou de 2<sup>ème</sup> génération. Si une femme prend un COC de 3<sup>ème</sup> génération, ou contenant de la drospirénone (4<sup>ème</sup> génération) depuis une longue période, et que la pilule est bien supportée, il n'y a pas lieu de la changer. Le prescripteur doit réévaluer avec la patiente la prescription. (HAS.2013, mise à jour: janvier 2015).

La HAS recommande avant la prescription d'un COC de pratiquer un interrogatoire poussé, à la recherche d'antécédents, de facteurs de risque, et de contre-indication. L'examen clinique recherchera entre autre une HTA. Une recherche d'anomalie du bilan lipidique et un dosage de la glycémie à jeun doivent être pratiqués au moment de la mise en route de la prescription, puis tous les 5 ans si ces examens sont normaux. En cas d'hyperlipidémie familiale, le bilan doit être répété 3 à 6 mois après. (HAS.2013, mise à jour: janvier 2015). Un bilan d'hémostase systématique n'est pas

recommandé avant la prescription d'un COC, sauf en cas d'antécédents d'AVC personnels ou familiaux. En effet, un bilan systématique ne permettrait d'éviter que très peu d'accidents thromboemboliques pour un coût très élevé. (ANSM, 28 juin 2013).

Le choix d'un contraceptif doit être discuté avec la patiente, afin de trouver le mode de contraception qui lui convient. La prescription d'un COC doit être accompagnée d'une information éclairée. Les utilisatrices doivent être informées des signes évocateurs d'accidents thromboemboliques.

Les facteurs de risque doivent être pris en compte, voire diminués (accompagnement de l'arrêt du tabac, réévaluation du rapport bénéfice/risque régulier à partir de 35 ans). La HAS a publié en juillet 2013 des recommandations pour la prescription d'une contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Nous ne pouvons les détailler ici. Cette fiche se trouve en annexe. (HAS, juillet 2013).

### 5.1.3. CONCLUSION :

Le COC est une méthode contraceptive très efficace. La prise d'un COC expose à un risque d'ATV très faible, et d'ATA encore plus faible (incidence d'ATV de 6 pour 10 000 femmes par an pour un COC de 2<sup>ème</sup> génération). Le risque d'ATV lié à un COC de 2<sup>ème</sup> génération serait plus faible que celui auquel expose une grossesse (HAS.2013, mise à jour: janvier 2015). (sans compter les autres complications possibles de la grossesse).

Le risque d'ATV et d'ATA des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération est lui aussi très faible. Liedegard rappelait qu'il faudrait que 2 000 femmes passent d'un COC de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> générations à un COC de 2<sup>ème</sup> génération pour que soit évité un accident thromboembolique veineux par an. (Liedgaard O., 2011)

Néanmoins, l'HAS recommande de prescrire en première intention une pilule de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> génération. Cette recommandation s'est accompagnée d'une campagne d'information sur la contraception, qui s'est renforcée, notamment depuis le débat de 2012. En effet, les bénéfices des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération par rapport aux anciennes générations n'ont pas été démontrés, et le risque d'ATV qui y est lié a été clairement confirmé.

## 6. ETUDE PERSONNELLE

### 6.1. INTRODUCTION

La pilule contraceptive est aujourd'hui très répandue. Les complications liées à la prise d'un COC représentent donc un problème de santé publique. Ces complications ont été médiatisées de façon récurrente dans plusieurs pays ces dernières décennies. Ces épisodes ont provoqué des modifications d'habitudes contraceptives d'apparition rapide. Comme nous l'avons vu, ces « crises de la pilule » ont eu des répercussions sur la santé des femmes, avec notamment des arrêts brutaux de prise de pilule, des risques de grossesses non désirées, et d'augmentation du nombre d'IVG. A court terme, le marché pharmaceutique a souvent été impacté, avec un risque de rupture d'approvisionnement. A long terme, le paysage contraceptif de plusieurs pays a été modifié. Une défiance envers la contraception orale et la médecine a pu être envisagée.

La crise de la pilule de 2012 en France a été très médiatisée. Cette crise, comme les précédentes, s'est accompagnée d'une forte charge émotive. Les pouvoirs publics se sont largement investis dans le débat, et ont beaucoup communiqué. Les ventes de pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations se sont effondrées, au profit des COC de générations antérieures et d'autres moyens contraceptifs. Dans les mois qui ont suivi, des études ont été menées pour évaluer l'impact de ces modifications, sur le plan de la santé, et sur le plan économique. Certains travaux sont encore en cours.

Qu'en est-il plus de 2 ans après la campagne de médiatisation de décembre 2012 ? Les femmes rencontrées en Normandie ont-elles modifié leurs habitudes contraceptives ? Les ont-elles modifiées à long terme ? Cette crise a-t-elle modifié la confiance des patientes envers les prescripteurs et les fournisseurs de COC ?

### 6.2. MATERIEL ET METHODE

#### 6.2.1. SCHEMA DE L'ETUDE

Une étude descriptive a été réalisée auprès de patientes âgées de 15 à 49 ans consultant dans plusieurs cabinets de médecine générale de Normandie, et au centre hospitalier intercommunal de Dieppe de février à mai 2015.

L'objectif principal était de savoir si le débat concernant les effets secondaires des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations de 2012 avait eu un impact sur les habitudes contraceptives des femmes.

Les objectifs secondaires étaient de savoir si ce débat avait modifié la confiance des femmes envers les prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs, et si ce débat avait provoqué une augmentation du nombre de grossesses non désirées et d'IVG.

#### *6.2.2. CRITERES D'INCLUSION :*

Toutes les patientes d'âge compris entre 15 ans et 49 ans ont été incluses, qu'elles soient venues consulter ou qu'elles aient accompagné un consultant. Ont été également concernées les femmes à qui le questionnaire a été proposé par l'équipe médicale, paramédicale, ou par les secrétaires (en particulier pour les patientes hospitalisées en maternité ou pour IVG, qui ne disposaient pas de salle d'attente).

Le questionnaire a d'abord été testé auprès de femmes non médecins, par mon directeur de thèse et par moi-même.

#### *6.2.3. RECUEIL DES DONNEES :*

Un questionnaire papier a été mis à disposition dans les salles d'attente, et parfois proposé par les secrétaires ou les médecins, dans plusieurs cabinets de médecine générale où nous effectuons des remplacements, à savoir :

- ✓ Le cabinet du Dr DOMINGUEZ à Longueville sur Scie (76), en milieu rural. L'âge du médecin est de 62 ans. Il s'agit d'un homme, exerçant seul (âge moyen des médecins généralistes du département et de la région : 53 ans. Ratio des femmes médecins généralistes de la région : 33%). Le nombre d'habitants de la commune est de 993 habitants.
- ✓ Le cabinet des Drs THENARD, GODARD, LAINE, et DAUVET à Val de Saane (76), en milieu rural. L'âge moyen des médecins du cabinet est de 50 ans. Il s'agit de 4 hommes. Le nombre d'habitants de la commune est de 1460.
- ✓ Le centre médical d'Honfleur (14), en milieu semi-urbain et touristique, comprenant 10 médecins généralistes (8 hommes et 2 femmes). L'âge moyen des médecins du cabinet est de 43 ans (âge moyen des médecins généralistes du Calvados et de la Basse Normandie : 52 et 53 ans. Ratio des femmes médecins généralistes de la région : 31 %). Le nombre d'habitants de la commune est de 8177.

Le questionnaire a également été déposé dans les salles d'attente du Centre Hospitalier Intercommunal de Dieppe :

- ✓ en consultation de gynécologie
- ✓ aux urgences gynécologiques

- ✓ dans le service de maternité
- ✓ aux femmes hospitalisées pour IVG.
- ✓ Il n'a pas été proposé dans le service de chirurgie gynécologique.

Le recueil des données a été effectué du 1<sup>er</sup> février au 31 Mai 2015.

Il s'agissait d'un auto-questionnaire avec des réponses à choix multiples, et quelques questions ouvertes. Il recueillait des renseignements personnels tels que l'âge, le poids, la taille, le nombre d'enfants, les antécédents médicaux et facteurs de risques en rapport avec la prise de contraceptif. Il recueillait également le type de contraceptif utilisé en 2012 et le type de contraception actuelle, le prescripteur, des renseignements sur la connaissance des risques liés aux COC, sur la connaissance de l'épisode de médiatisation de 2012 concernant les effets secondaires des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations sur les grossesses survenues depuis 2012, et enfin sur la confiance envers les prescripteurs et les fournisseurs de COC (Annexe 1).

Nous avons exclu secondairement les questionnaires incomplètement remplis ou inexploitable. Nous avons également exclu les questionnaires comprenant un âge en dehors de la fourchette prédéfinie. Nous avons choisi d'inclure les questionnaires qui n'étaient pas complètement remplis, sous certaines conditions : les questions relatives à la confiance envers les généralistes, gynécologues, sages-femmes, pharmaciens et industrie pharmaceutique pouvaient présenter des cases non cochées, les patientes étant libres de consulter ou non tel type de médecin. Nous avons conservé les questionnaires dont une des réponses manquait, dès lors qu'il ne s'agissait pas d'une question liée à une autre, et que cette omission ne modifiait pas la compréhension du questionnaire. Cela a été le cas pour les questions 11 et 15 du questionnaire. Les calculs statistiques concernant ces questions ont été réalisés en prenant uniquement en compte les questionnaires remplis pour l'item concerné par les calculs.

Certaines femmes étaient enceintes au moment du sondage, et d'autres en décembre 2012. Nous avons pris en compte leurs réponses concernant la confiance envers les prescripteurs et fournisseurs. Considérant qu'elles n'étaient pas concernées par une contraception lors de leur grossesse, nous les avons par contre exclues des calculs pour les questions ayant rapport avec les habitudes contraceptives. Nous avons conservé les questionnaires des femmes hospitalisées pour IVG, car elles étaient concernées par une contraception.

#### 6.2.4. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été saisies sur le site en ligne « Google docs ». Les données ont ensuite été exploitées et les pourcentages calculés dans le logiciel « Excel » (version 2010).

Les comparaisons de proportions observées aux proportions théoriques ont été effectuées, lorsque la taille des effectifs le permettait, selon la méthode du Z test de la loi Normale, à l'aide du calculateur en ligne à l'adresse suivante : <https://www.easycalculation.com/statistics/test-for-one-proportion.php>.

Les calculs de degré de signification selon la valeur « z » retrouvée ont été effectués à l'aide de la table de l'écart réduit de la loi Normale, et vérifiés à l'aide du calculateur en ligne à l'adresse suivante : <http://www.socscistatistics.com/pvalues/normaldistribution.aspx>.

Lorsque la taille des effectifs était trop réduite pour utiliser la loi normale, les comparaisons de proportions observées aux proportions théoriques ont été effectuées selon une méthode de calcul d'intervalles de fluctuation pour une loi binomiale, à l'aide du calculateur en ligne suivant : <http://irem.univ-reunion.fr/spip.php?article661>.

Nous avons ensuite contrôlé les résultats en utilisant une deuxième méthode : un test de proportion observée à théorique selon la loi binomiale exacte, à l'aide du calculateur en ligne suivant : <http://irem.univ-reunion.fr/spip.php?article655>

Les calculs concernant les prescripteurs de pilules ont été effectués en comparant la proportion d'un type de prescripteur (parmi 2 catégories) à la proportion théorique de 0,5 avec le test de la loi binomiale exacte (méthode centrale), et avec méthode de calcul d'intervalles de fluctuation pour une loi binomiale, à l'aide des 2 calculateurs en ligne pré-cités.

Les calculs concernant la comparaison des populations sondées en cabinets de médecine générale et à l'hôpital, et ceux concernant la confiance des femmes envers les prescripteurs et fournisseurs de contraception, ont été effectués lorsque la taille des effectifs le permettait avec le test du  $\text{Khi}^2$  (sur séries indépendantes), à l'aide du calculateur en ligne sur le site « BiostaTgv » à l'adresse suivante : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/chideux>.

Lorsque la taille des effectifs ne le permettait pas, ces calculs ont été effectués avec le test exact de Fisher (calcul de p en unilatéral), à l'aide des calculateurs en ligne suivants : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/fisher> ; <http://vassarstats.net/tab2x2.html>

Les incidences moyennes des grossesses non désirées et des IVG ont été estimées sur la période s'étendant du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 mai 2015 (29 mois) en divisant les proportions de

grossesses non désirées et d'IVG parmi l'ensemble des femmes par 27 mois. En effet, notre étude ayant duré du 1<sup>er</sup> février 2015 au 31 mai 2015 (soit 4 mois), nous avons fait les calculs en considérant la date du 1<sup>er</sup> avril 2015 (au milieu de la période d'étude). Le chiffre a ensuite été multiplié par 12 pour obtenir l'incidence à l'année.

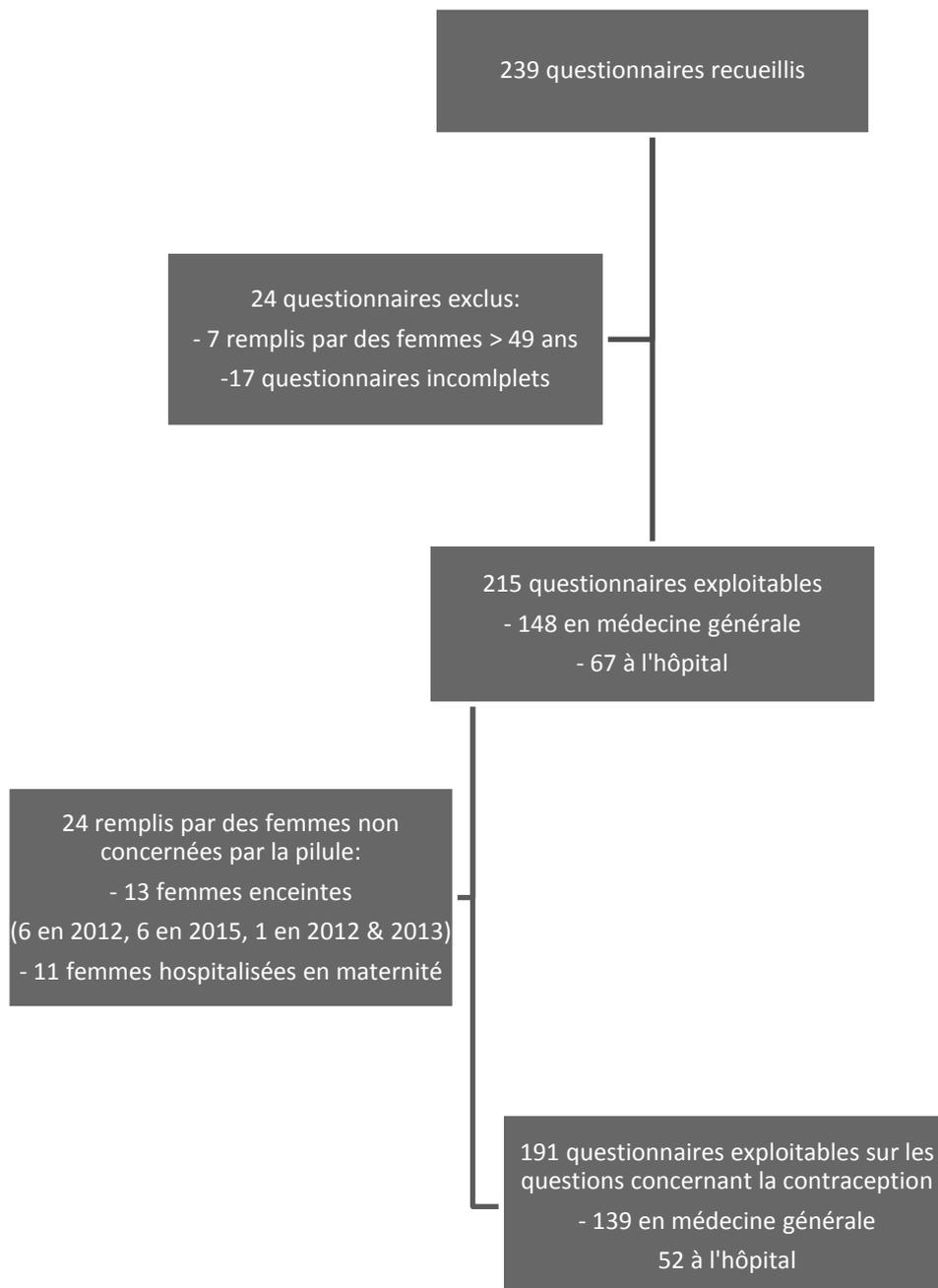
Les calculs concernant les arrêts de pilules suite au débat de décembre 20125 ont été effectués en utilisant le test du Khi 2 de McNemar avec correction de Yates (séries appariées). Nous avons utilisé la calculette sur le site « BiostaTGV », disponible à l'adresse suivante : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/macnemar>

## 6.3.RESULTATS

### 6.3.1. RESULTATS : EVOLUTION DES HABITUDES CONTRACEPTIVES

- Nombre d'inclusions

Nous avons recueilli 239 questionnaires, dont 215 satisfaisaient les critères d'inclusion. La figure et le tableau suivants donnent le détail des inclusions et de la provenance des questionnaires.



**Figure 3: organigrammes des questionnaires inclus pour l'ensemble des questions, et pour les questions sur les types de contraceptifs utilisés.**

<i>Provenance des questionnaires</i>	<i>Nombre</i>	<i>Pourcentage</i>
<b>Médecine générale :</b>	<b>148</b>	<b>68,8%</b>
Val De Sâane	43	20,0%
Longueville sur Scie	27	12,6%
Honfleur	78	36,3%
<b>Hôpital :</b>	<b>67</b>	<b>31,2%</b>
Consultations ou urgences gynécologiques	51	23,7%
Maternité	11	5,1%
Hospitalisation pour IVG	5	2,3%
<b>Total :</b>	<b>215</b>	<b>100%</b>

**Figure 12 : nombre de questionnaires en fonction de la provenance géographique du recueil.**

- **Comparaison des populations interrogées à l'hôpital et en libéral**

Nous avons retrouvé une différence significative de la distribution du nombre de grossesses depuis 2012, dans le groupe des femmes sondées à l'hôpital et celui des femmes sondées en cabinets de médecine générale ( $p= 0,000456$  au test de Student). (Les autres caractéristiques des patientes ne nous ont pas permis de faire une différence statistique).

Nous avons donc considéré que les 2 populations étaient différentes, et nous avons traité les résultats séparément.

### *6.3.1.1. Habitudes contraceptives avant Décembre 2012*

Nous détaillerons les résultats concernant la contraception pour décembre 2012, pour 2015, puis les changements opérés depuis 2012.

- **Types de contraceptifs utilisés**

### **Types de contraceptifs utilisés en 2012**

#### ➤ **Questionnaires en médecine générale**

Parmi les 139 femmes concernées par la contraception, 58,0% prenaient la pilule, et 55,0% l'utilisaient comme seul moyen de contraception

Après la pilule, le stérilet était le 2<sup>ème</sup> moyen de contraception le plus représenté : 22,9% (9,4% au cuivre, 11,5% hormonaux). 7,1 % des femmes concernées par la contraception n'avaient pas de moyen de contraception.

#### ➤ **Questionnaires à l'hôpital**

Parmi les 52 femmes concernées par la contraception, 56,9 % prenaient la pilule et 49,0% l'utilisaient comme seul contraceptif

Comme en cabinet de médecine générale, le stérilet était le 2<sup>ème</sup> moyen de contraception le plus utilisé (23,5%, dont 90% de hormonaux). 3,9% des femmes n'avaient pas de contraception.

### ✓ **Types de contraceptifs utilisés en 2015**

#### ➤ **Questionnaires en médecine générale**

Au moment du recueil du questionnaire, parmi les 139 femmes concernées par la contraception, 48,9% prenaient la pilule, et 43,2% l'utilisaient comme seul contraceptif.

Le stérilet était le deuxième moyen de contraception le plus utilisé (27,3%). Les stérilets au cuivre et hormonaux étaient également répartis. 10,1 % des femmes n'utilisaient aucun moyen contraceptif autre qu'une méthode naturelle.

#### ➤ **Questionnaires à l'hôpital**

Parmi les 52 femmes concernées par la contraception, 44,2% utilisaient la pilule, 40,4% l'utilisaient comme seul moyen de contraception.

Le deuxième moyen contraceptif utilisé était le stérilet (25%), dont 76,9% au cuivre.

17,3% des femmes n'utilisaient pas de contraceptif, ou utilisaient une méthode « naturelle ».

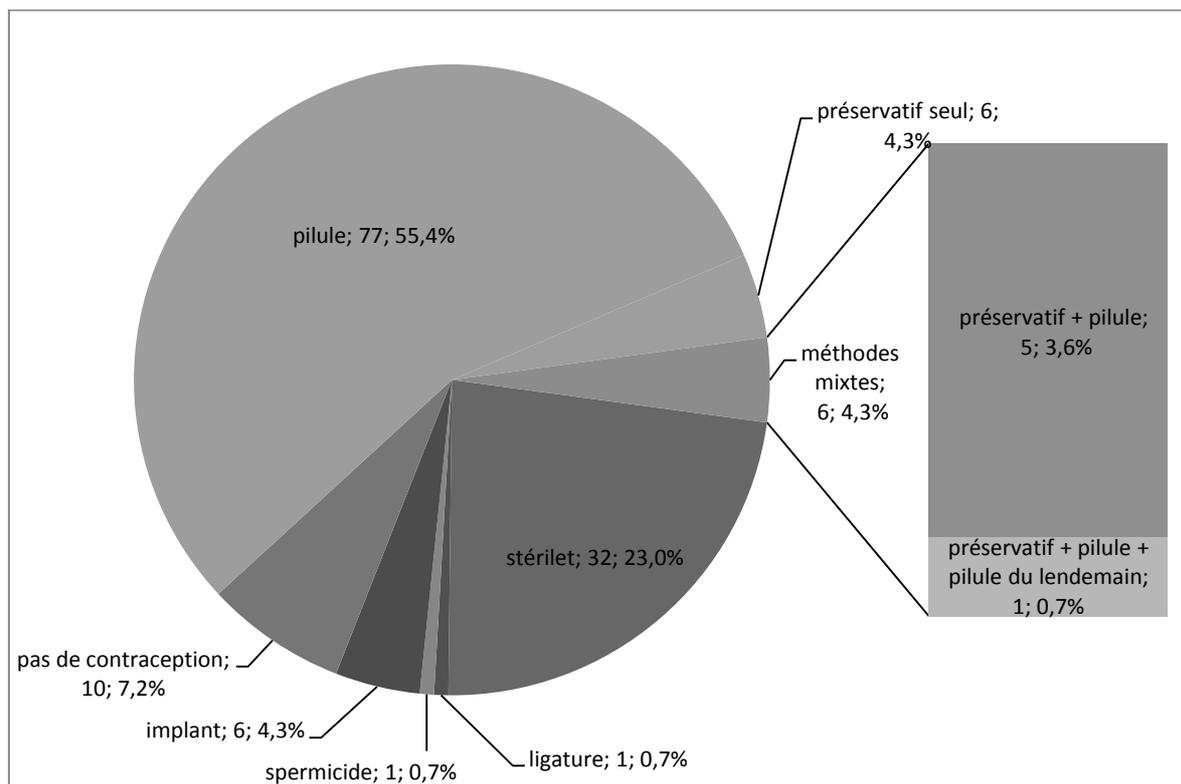


Figure 13: répartition des moyens de contraception utilisés en décembre 2012, en nombre d'utilisatrices et en pourcentages (questionnaires recueillis en cabinets de médecine générale)

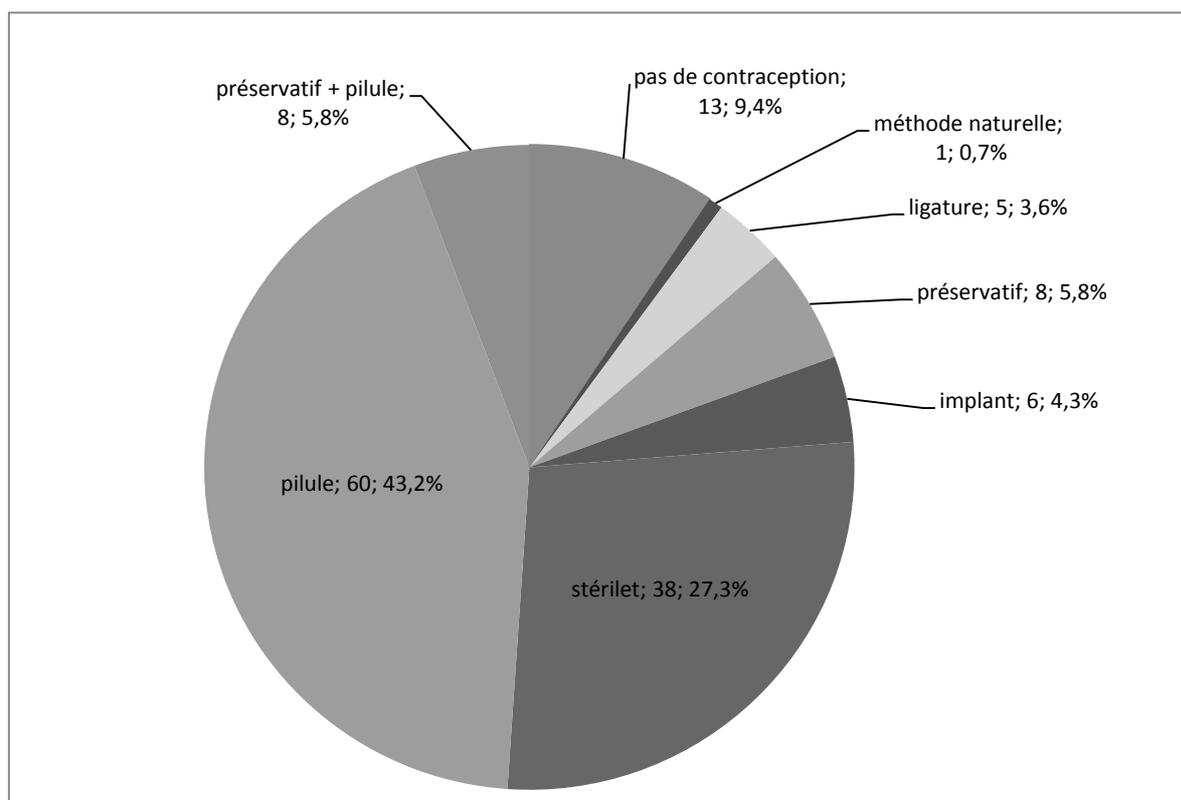
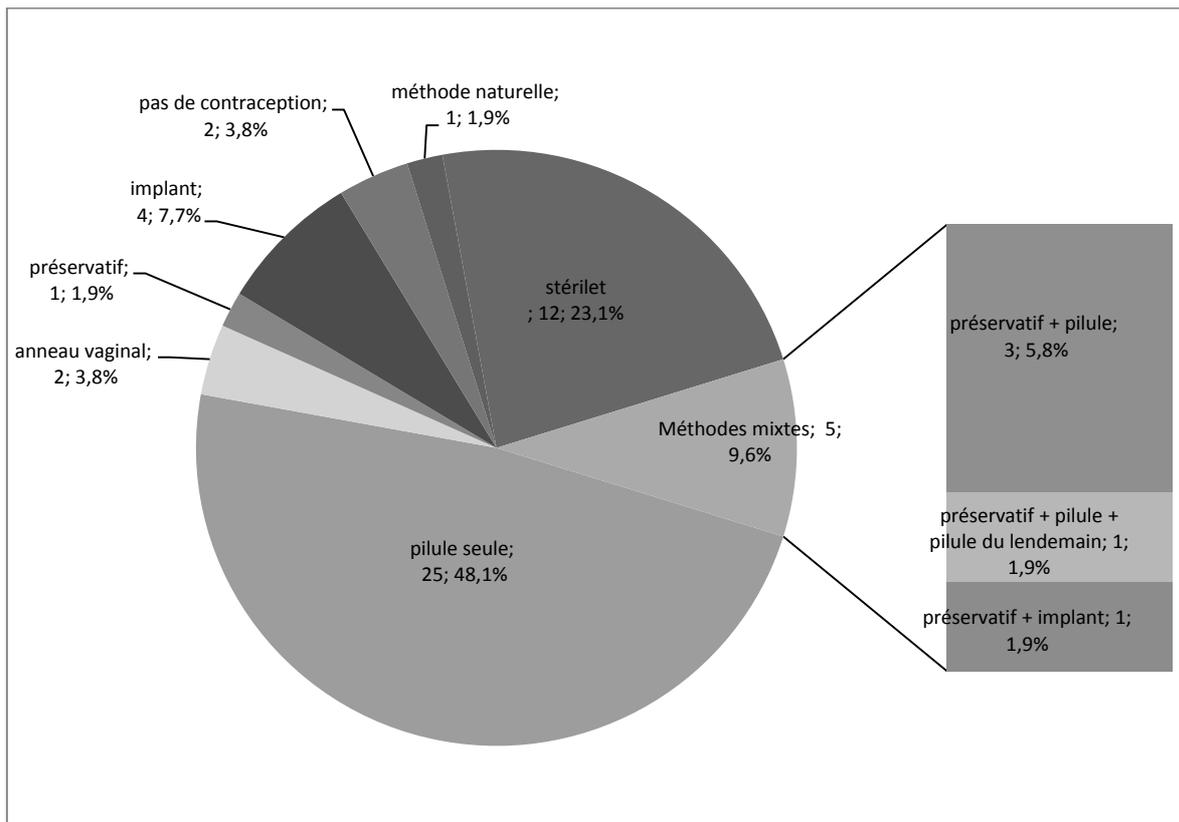
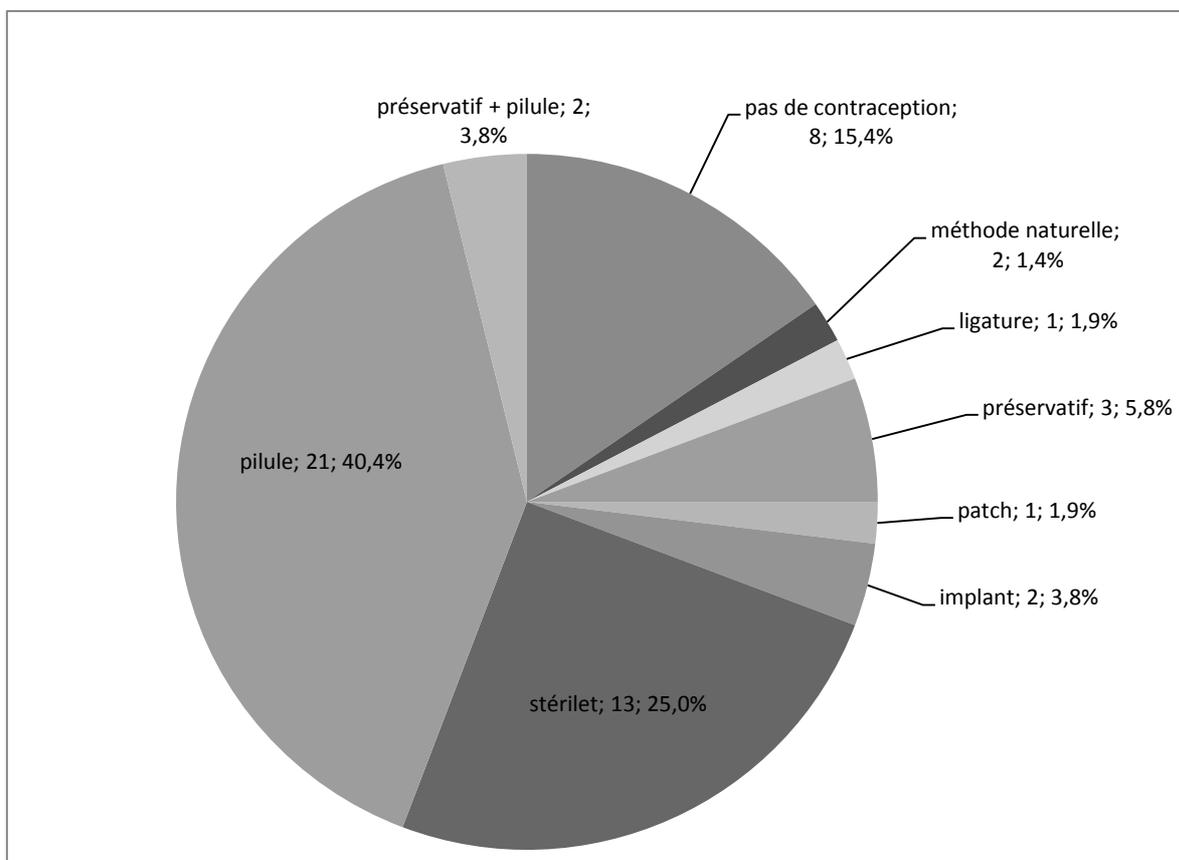


Figure 18 : répartition des moyens de contraception utilisés en 2015, en nombre d'utilisatrices et en pourcentages. (Questionnaires recueillis en cabinets de médecine générale).



**Figure 14: répartition des moyens de contraception utilisés en décembre 2012, en nombre de femmes et pourcentages (questionnaires recueillis à l'hôpital)**



**Figure 19 : répartition des moyens de contraception utilisés en 2015, en nombre d'utilisatrices et en pourcentages. (Questionnaires recueillis en cabinets de médecine générale).**

- **Types de pilules utilisées**

- ✓ **Types de pilules utilisées en 2012**

76 patientes sur les 83 prenant la pilule en médecine générale connaissaient le type ou le nom de celle-ci, et 23 sur 29 à l'hôpital. Les proportions sont données parmi les pilules connues.

- **Questionnaires en médecine générale**

Sur Les COC de 2<sup>ème</sup> génération étaient les plus prescrits : 68,4% des pilules connues, contre 10,5% de 3<sup>ème</sup> génération, et 10,5% de 4<sup>ème</sup> génération. Les autres types de pilules sont détaillés dans la figure suivante. Les pilules progestatives étaient minoritaires.

- **Questionnaires à l'hôpital**

Les pilules les plus utilisées étaient également les COC de 2<sup>ème</sup> génération (65,2%), contre 17,4% de COC de 4<sup>ème</sup> génération et 4,3% de 3<sup>ème</sup> génération.

- ✓ **Types de pilules utilisées en 2015**

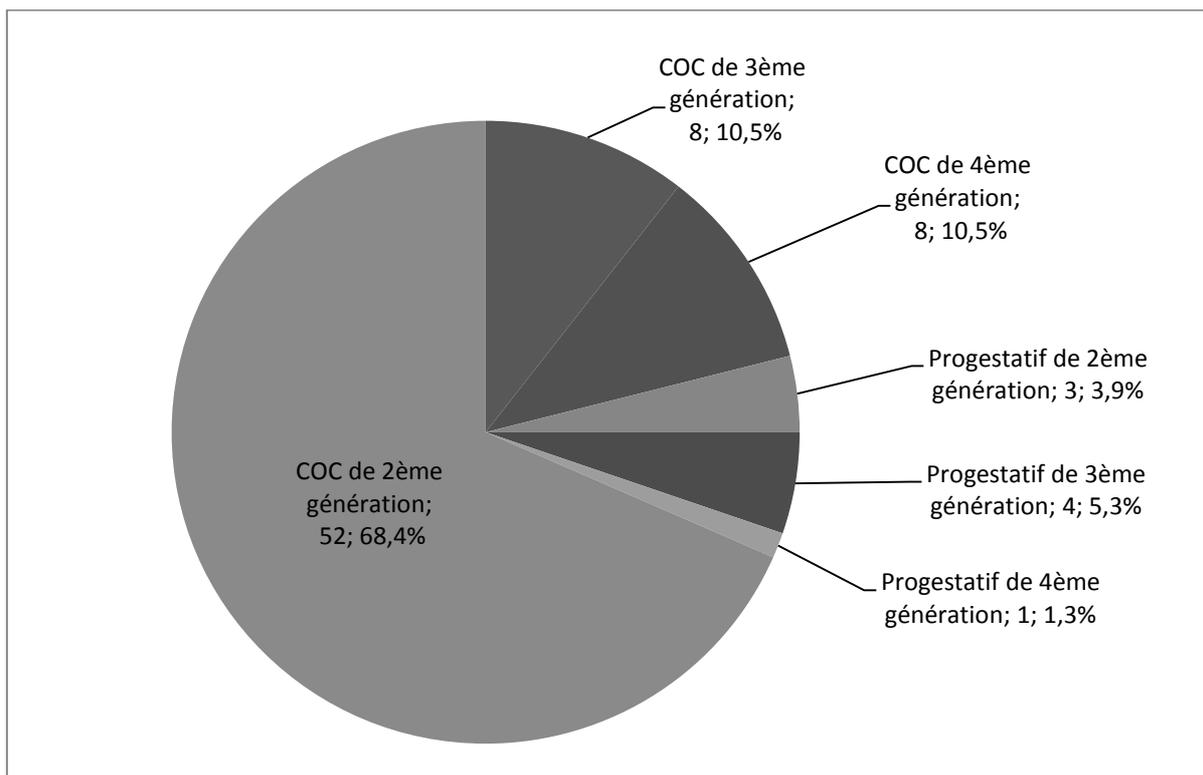
61 patientes sur les 68 prenant la pilule en médecine générale connaissaient le type ou le nom de celle-ci, et 21 sur 23 à l'hôpital. Les proportions sont données parmi les pilules connues.

- **Questionnaires en médecine générale**

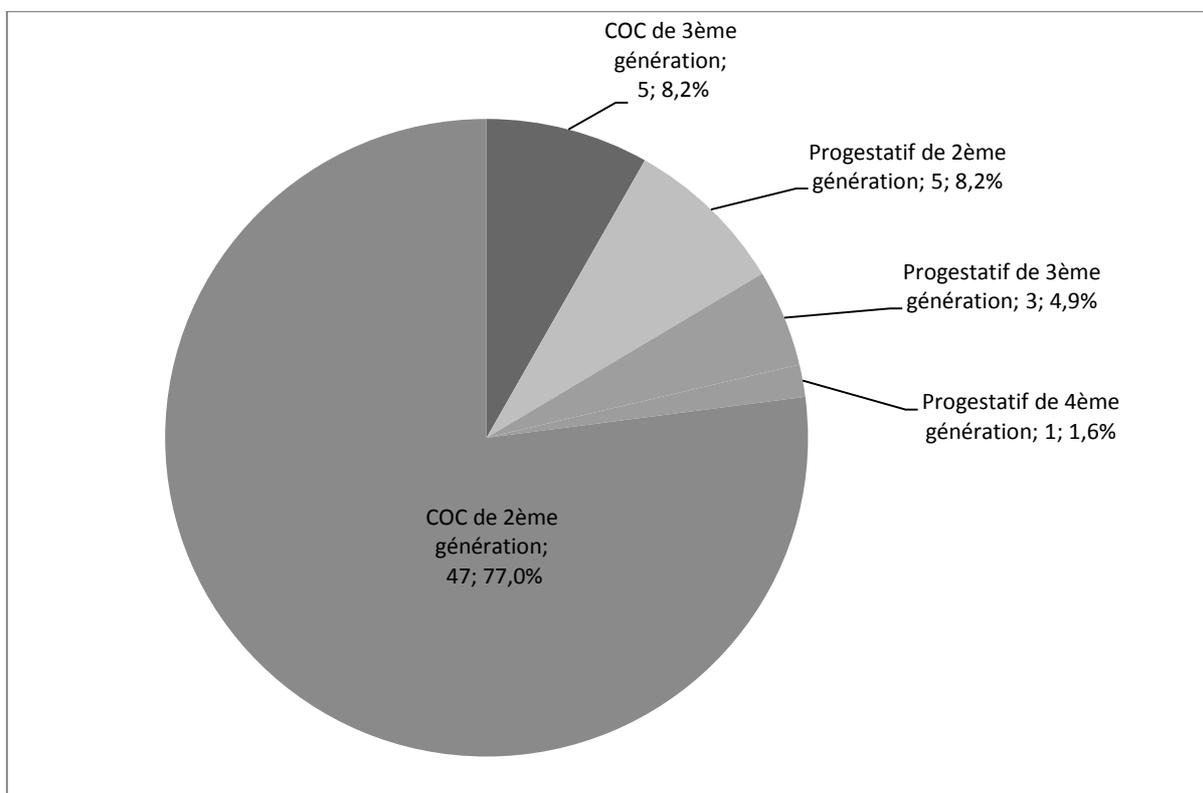
Les COC de 2<sup>ème</sup> génération étaient toujours les plus représentées (77,1% des pilules connues), contre 8,2% COC de 3<sup>ème</sup> génération. Plus aucune femme ne prenait de COC de 4<sup>ème</sup> génération. Par ailleurs, 14,8% prenaient un progestatif seul.

- **Questionnaires à l'hôpital**

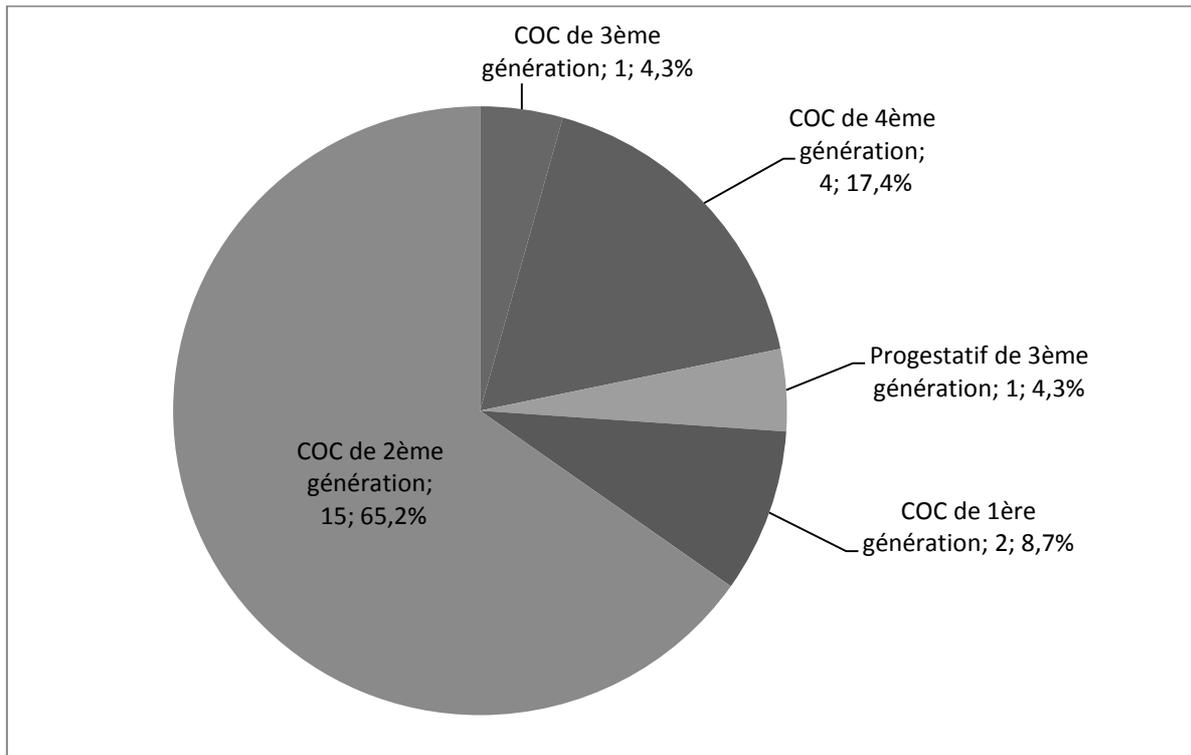
Les COC de 2<sup>ème</sup> génération étaient les plus représentés (71,4%). Plus aucune femme ne prenait de de COC de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération. Par ailleurs, 23,8% prenaient un progestatif seul.



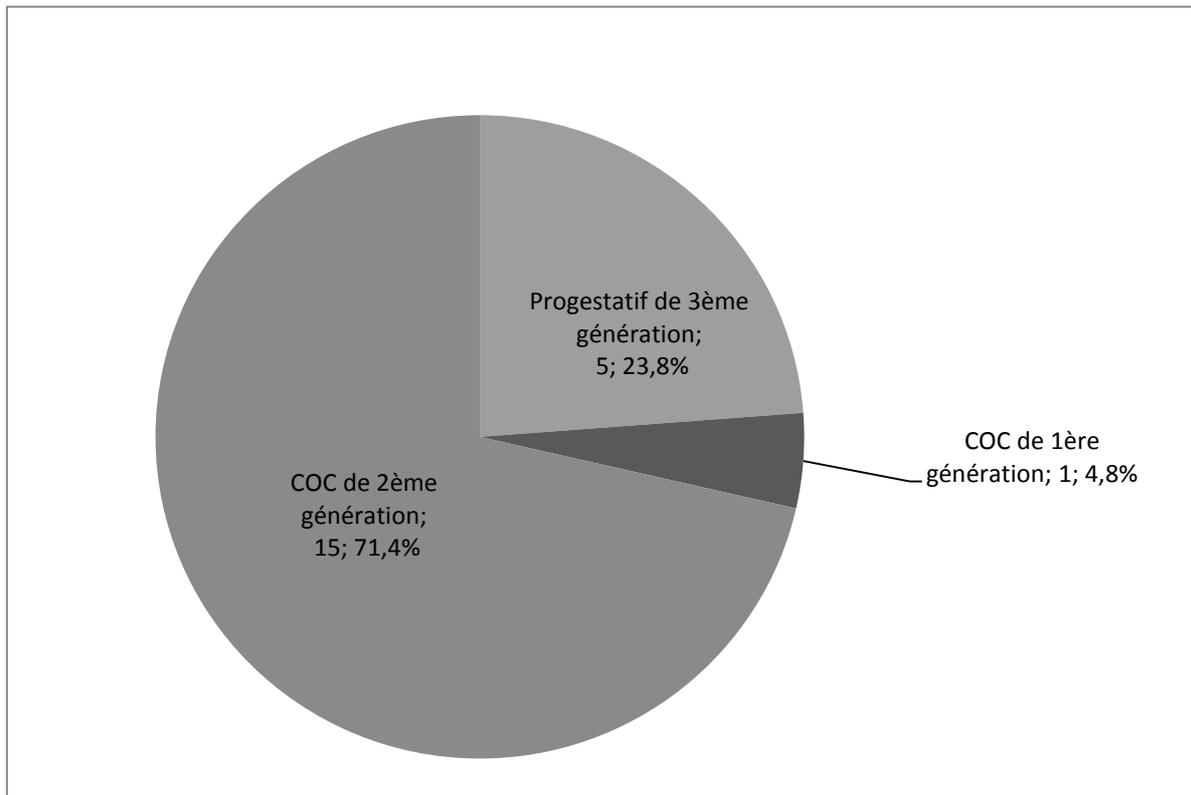
**Figure15 : répartition des types de pilules en nombre d'utilisatrices et en pourcentages, en décembre 2012, parmi les pilules de type connu. (Questionnaires recueillis en cabinets de médecine générale).**



**Figure 4: répartition des types de pilules en nombre d'utilisatrices et en pourcentages, en 2015, parmi les pilules de type connu. (Questionnaires recueillis en cabinets de médecine générale).**



**Figure 16: répartition des types de pilules en nombre d'utilisatrices et en pourcentages, en décembre 2012, parmi les pilules de type connu. (Questionnaires recueillis à l'hôpital).**



**Figure 5: répartition des types de pilules en nombre d'utilisatrices et en pourcentages, en 2015, parmi les pilules de type connu. (Questionnaires recueillis à l'hôpital).**

- **Molécules prescrites**

Nous nous sommes intéressés aux molécules prescrites (en regroupant les questionnaires recueillis en libéral et en hospitalier). Parmi les pilules utilisées, celles contenant du lévonorgestrel (COC de 2<sup>ème</sup> génération) étaient les plus répandues, en 2012 et en 2015. Certaines molécules prescrites en 2012 ne l'étaient plus en 2015 (en particuliers pour les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. (Les progestatifs non combinés de 4<sup>ème</sup> génération n'avaient pas l'AMM dans le cadre de la contraception, mais dans le cadre de troubles menstruels).

Type de pilules	Nom du progestatif	Nombre d'utilisatrices fin 2012	%	Nombre d'utilisatrices en 2015	%
<b><i>Pilules oestroprogestatives</i></b>					
COC de 1 <sup>ère</sup> génération	noréthistérone	2	2,0 %	1	1,2 %
COC de 2 <sup>ème</sup> génération	lévonorgestrel	66	66,7 %	62	75,6 %
	norgestrel	1	1,0 %	-	-
COC de 3 <sup>ème</sup> génération	Désogestrel	5	5,1 %	5	6,1 %
	gestodène	3	3,0 %	-	-
	inconnu	1	1,0 %	-	-
COC de 4 <sup>ème</sup> génération	Cyprostérone acétate	8	8,1 %	-	-
	drospirénone	4	4,0 %	-	-
<b><i>Pilule non combinées</i></b>					
Progestatif de 2 <sup>ème</sup> génération	lévonorgestrel	3	3,0 %	5	6,1 %
Progestatif de 3 <sup>ème</sup> génération	désogestrel	5	5,1 %	8	9,8 %
Progestatif de 4 <sup>ème</sup> génération	Chlormadione acétate	1	1,0 %	-	-
	Nomégestrol acétate	-	-	1	1,2 %
total		99	100 %	82	100 %

**Tableau 4: répartition du nombre d'utilisatrices de pilules en 2012 et 2015, en fonction de la molécule de progestatif utilisé, parmi les pilules de nom commercial ou de DCI connus, pour l'ensemble des questionnaires.**

6.3.1.2. *Evolution des habitudes contraceptives entre décembre 2012 et 2015*

• **Changements de méthodes contraceptives**

Entre 2012 et 2015, la part des femmes concernées par la contraception utilisant la pilule a baissé de 10,4 points de pourcentage pour les questionnaires de médecine générale, et de 12,7 points pour les questionnaires hospitaliers. Parmi les femmes interrogées en cabinets de médecine générale, nous avons constaté une baisse significative de l'utilisation de la pilule (au seuil de 5%.  $p=0,0148$  au test de McNemar). La baisse était également significative sur l'ensemble des questionnaires ( $p=0,00196$ ), mais pas pour les questionnaires hospitaliers seuls.

La part des utilisatrices de stérilet a augmenté de 4,3% pour les femmes interrogées en médecine générale, et de 1,9% pour celles interrogées à l'hôpital. Concernant le stérilet, nous avons également retrouvé une hausse qui était significative pour les questionnaires en médecine générale ( $p = 0.043$ ), et pour l'ensemble des questionnaires ( $p= 0,0339$ ).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du nombre d'utilisatrices du stérilet, ni du préservatif, ni du nombre de femmes sans contraception ou avec méthode naturelle, entre décembre 2012 et 2015.

		Résultats du $\text{Khi}^2$ de McNemar
Pilule	Médecine générale	<b>Baisse significative (p = 0,00148)</b>
	Hôpital	NS (p = 0,0961)
	<b>Total</b>	<b>Baisse significative (p =0,00196)</b>
Stérilet	Médecine générale	<b>Hausse significative (p = 0,0433)</b>
	Hôpital	Effectifs insuffisants
	<b>Total</b>	<b>Hausse significative (p =0,0339)</b>
Préservatif seul	Médecine générale	Effectifs insuffisants
	Hôpital	
	<b>Total</b>	
Pas de contraception ou méthode naturelle	Médecine générale	Effectifs insuffisants
	Hôpital	
	<b>Total</b>	

Figure 6: résultats des tests statistiques concernant les changements de contraceptifs entre 2012 et 2015.

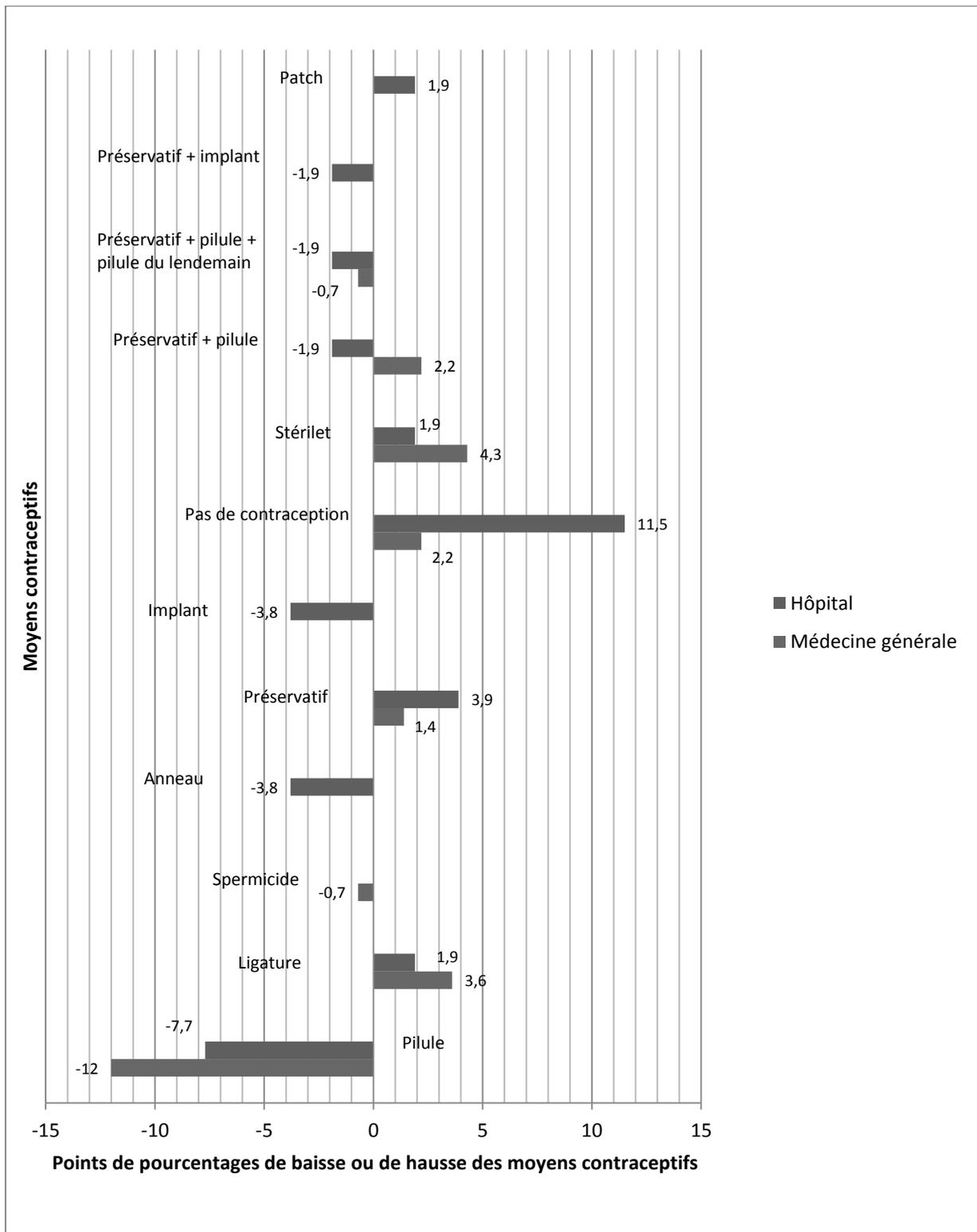


Figure 7: Hausse ou baisse de l'utilisation des moyens contraceptifs en 2012 (en points de pourcentages) entre décembre 2012 et 2015, chez les femmes sondées en médecine générale et à l'hôpital. (moyens contraceptifs sans changements non indiqués)

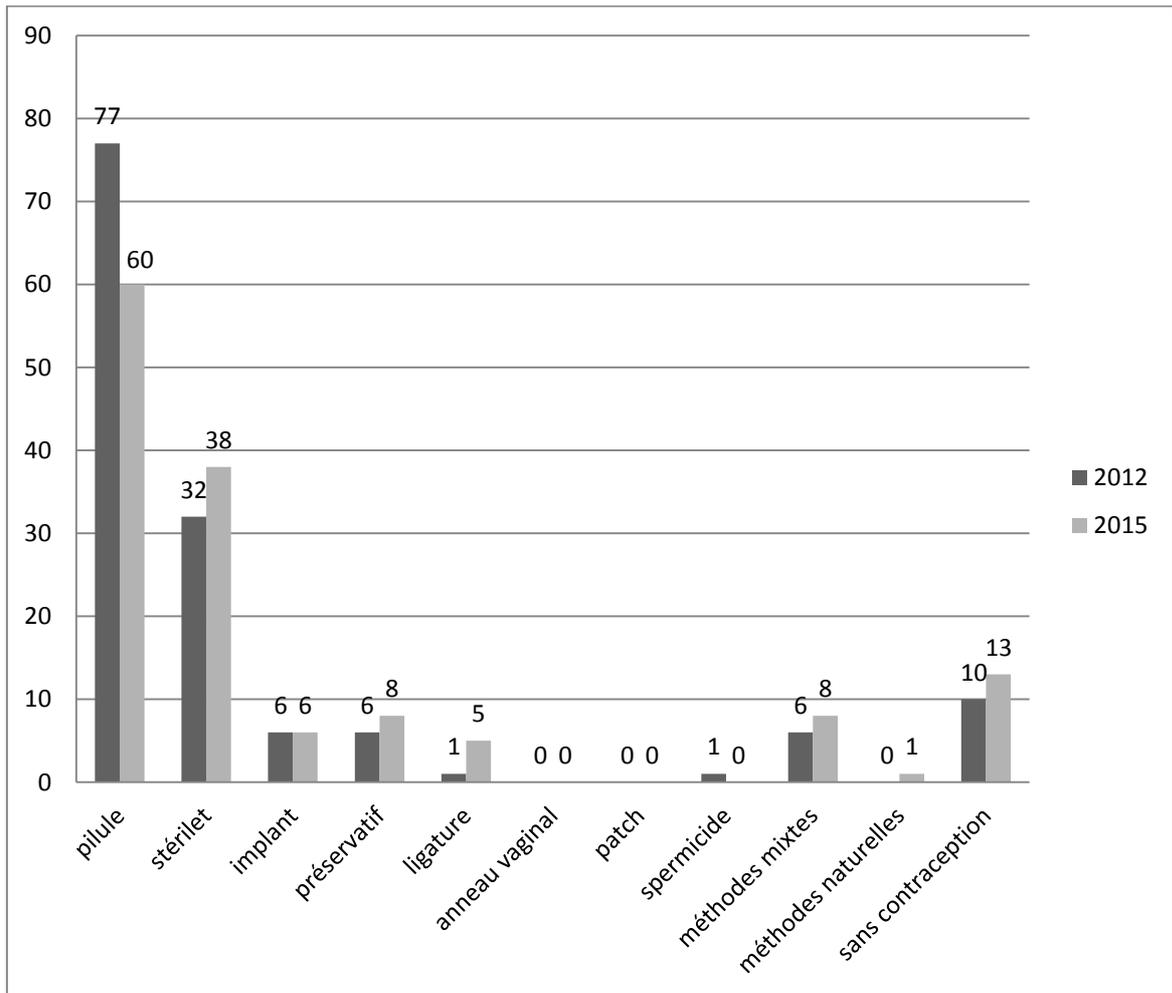


Figure 8: moyens contraceptifs, en nombre de femmes, en décembre 2012 et 2015 (questionnaires en cabinets de médecine générale).

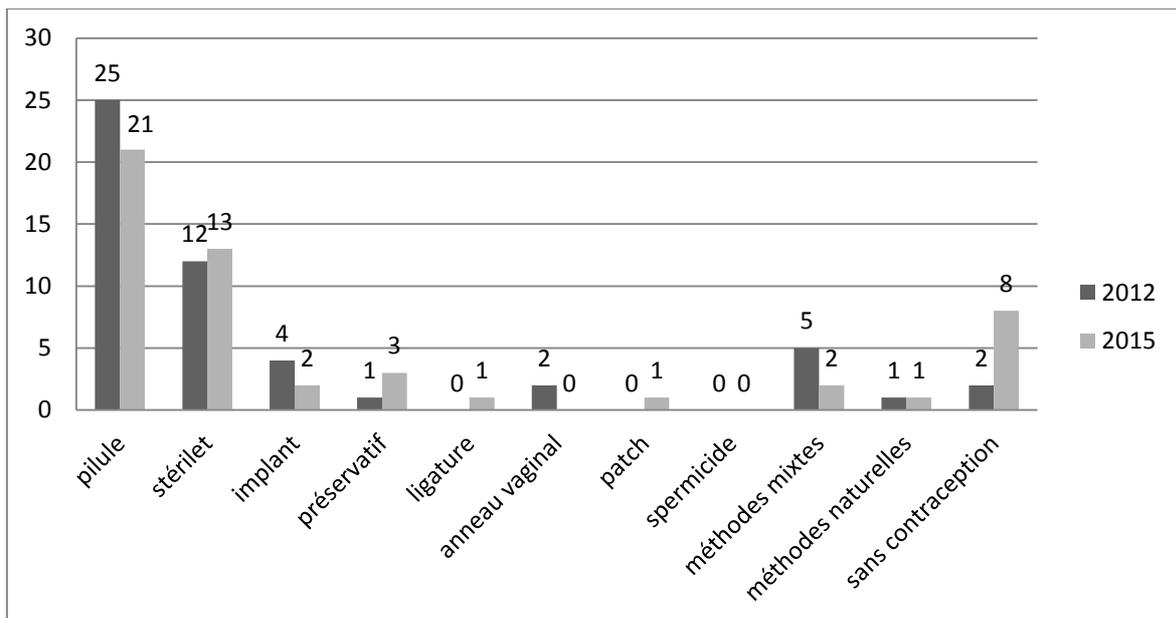


Figure 9: moyens contraceptifs, en nombre de femmes, en décembre 2012 et 2015 (questionnaires à l'hôpital).

- Evolution de l'utilisation des types et générations de pilules

- ✓ Répartition entre COC et pilules progestatives

La répartition entre COC et pilules contenant un progestatif seul s'est modifiée entre décembre 2012 et 2015. Parmi les pilules de type connu, la part des COC par rapport aux progestatifs seuls, est passée de 89,5% à 85,2% pour les questionnaires en libéral (+4,3 points de pourcentages), et de 95.7 % à 76.2 % pour les questionnaires hospitaliers (+19,5 points).

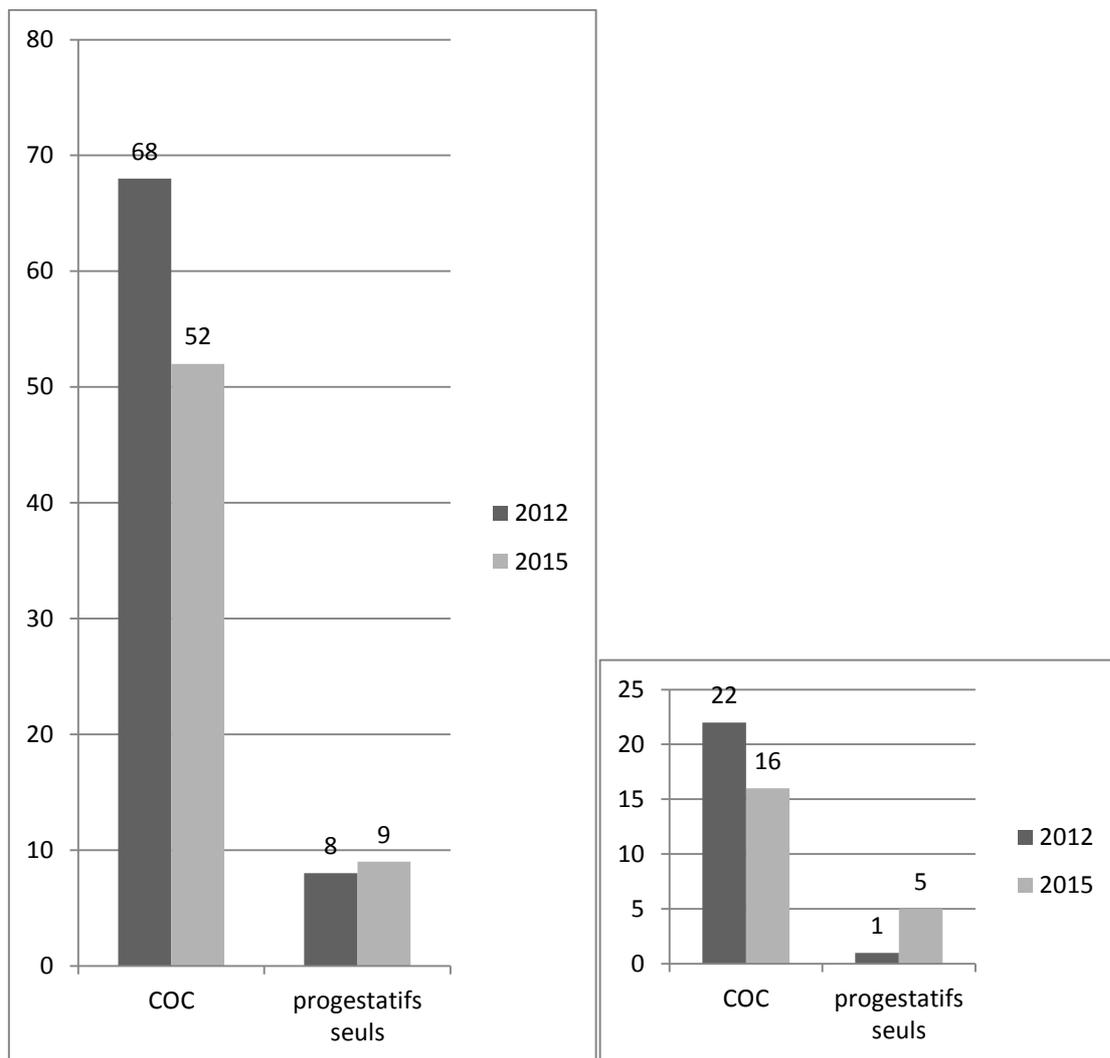


Figure 10: nombre de COC et de progestatifs seuls en 2012 et 2015, parmi les questionnaires récoltés en cabinets libéraux (à gauche), et à l'hôpital (à droite)

### ✓ Répartition entre générations de COC

La répartition entre les générations de COC s'est également modifiée :

Les pilules les plus représentées sont restées les COC de 2<sup>ème</sup> génération. Leur part est passée de 68,4% à 77,1% pour les questionnaires en libéral (hausse de 8,7%), et de 65,2% à 71,4% pour les questionnaires hospitaliers (hausse de 6,2%).

La part des COC de 3<sup>ème</sup> génération a baissé de 2,3 points de pourcentage chez les femmes interrogées en médecine générale, et est devenue nulle à l'hôpital

Les COC de 4<sup>ème</sup> génération n'étaient plus prescrites chez aucune femme en 2015.

La part des COC de 1<sup>ère</sup> génération est restée anecdotique.

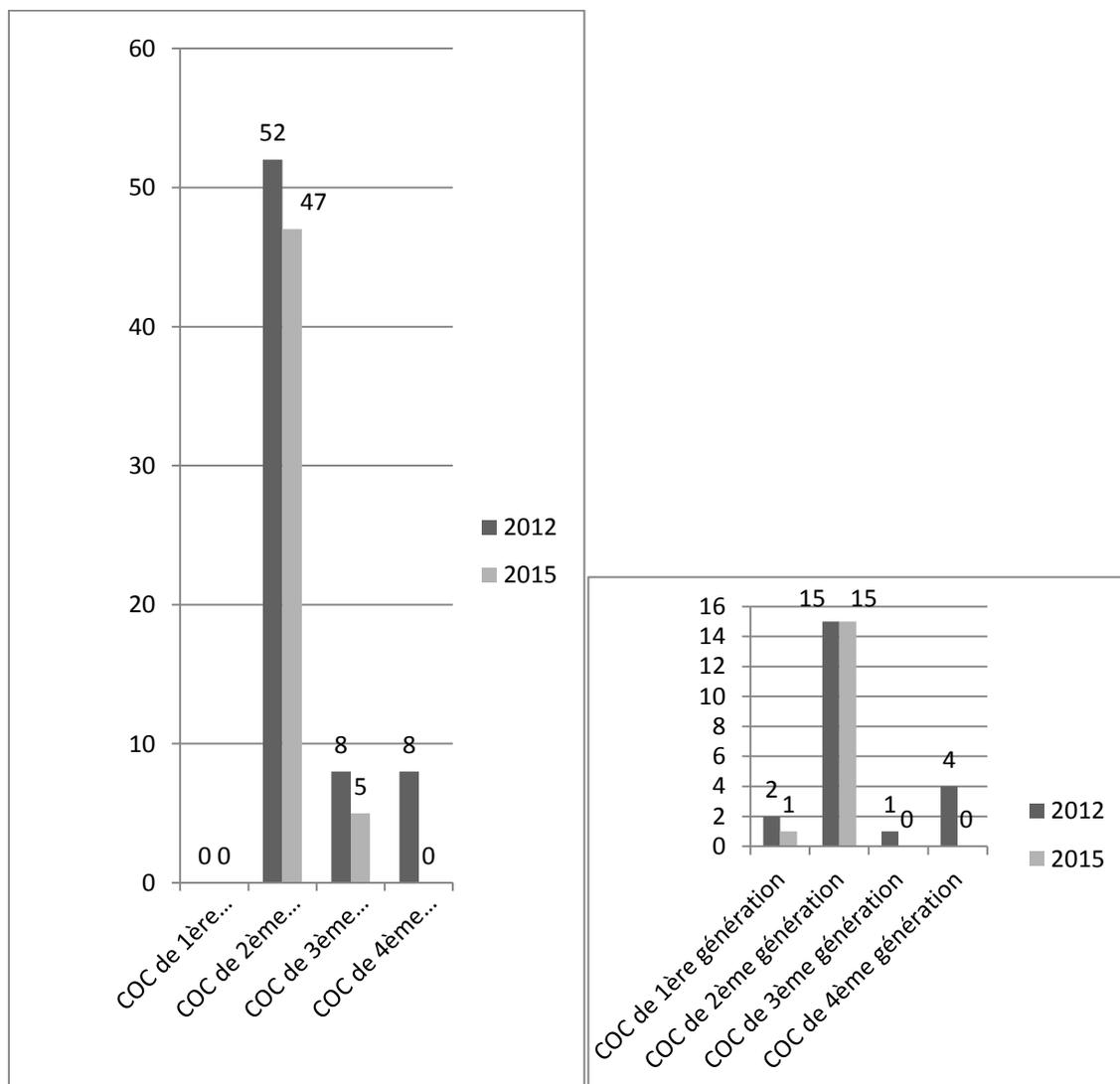


Figure 11 : répartition du nombre de femmes sous COC, selon la génération de progestatif, en 2012 et 2015, parmi les questionnaires récoltés en cabinets libéraux (à gauche), et à l'hôpital (à droite).

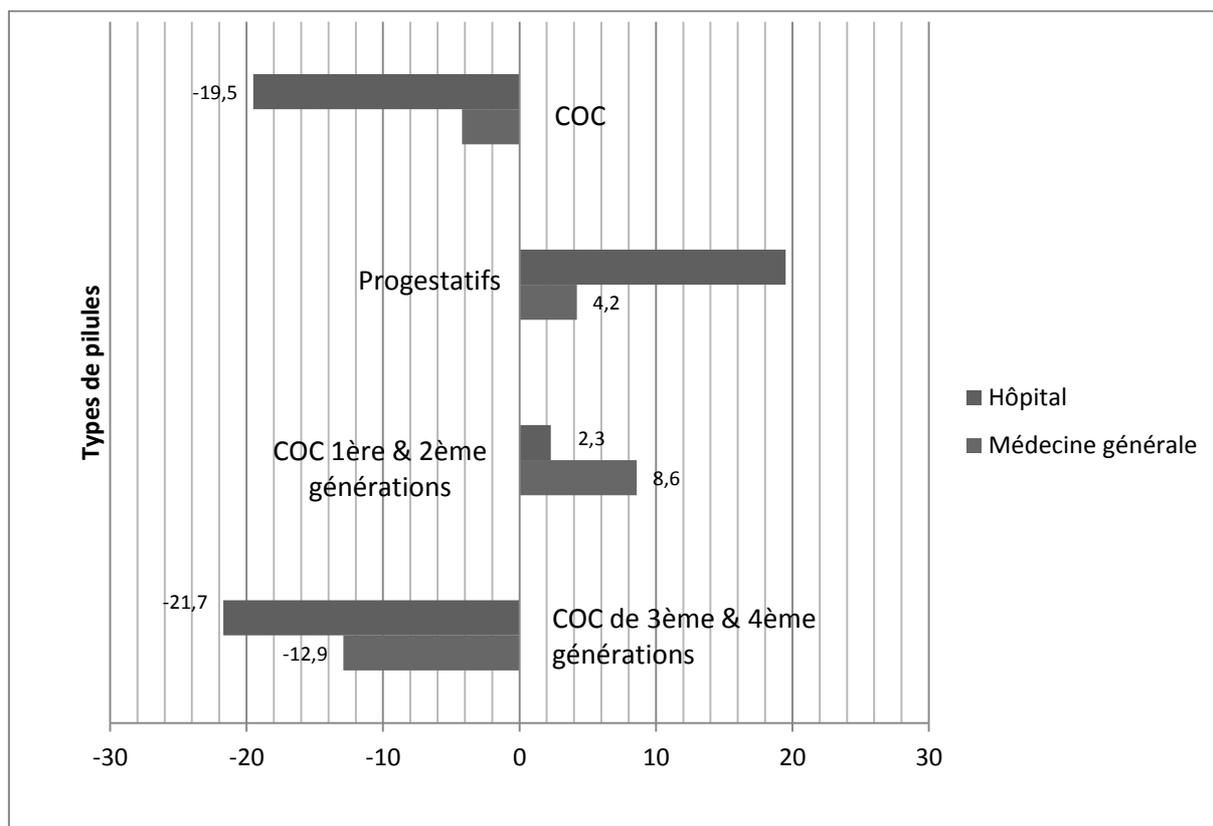


Figure 12 : Points de pourcentages de baisse ou de hausse des moyens contraceptifs entre 2012 et 2015 (questionnaires à l'hôpital et en médecine générale).

La baisse de l'utilisation des COC dans leur ensemble était significative, dans tous les groupes, entre décembre 2012 et 2015.

Les femmes interrogées à l'hôpital utilisaient significativement moins les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations réunies en 2015 qu'en décembre 2012. La différence était également significative pour les femmes de l'ensemble de notre étude (tous questionnaires confondus), mais pas pour celles interrogées en cabinet de médecine générale (effectifs insuffisants).

Nous n'avons pas retrouvé de hausse significative de la part des femmes utilisant les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, dans aucun des groupes, ni de hausse significative des progestatifs.

Le tableau suivant résume les résultats statistiques.

		Résultats du Khi <sup>2</sup> de McNemar
COC	Médecine générale	<b>Baisse significative (p=0,000794)</b>
	Hôpital	NS
	Total	<b>Baisse significative (p=0,020952)</b>
Progestatifs	Médecine générale	Effectifs Insuffisants
	Hôpital	
	Total	
COC de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> générations réunis	Médecine générale	NS
	Hôpital	
	Total	
COC de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> générations réunis	Médecine générale	Effectifs insuffisants
	Hôpital	<b>Baisse significative (p=0,000874)</b>
	Total	<b>Baisse significative (p=0,000796)</b>

Figure 13: résultats des tests statistiques concernant les changements de types de pilules entre 2012 et 2015.

- **Arrêts de pilule**

Parmi les 112 femmes qui prenaient la pilule en décembre 2012, 29,5% ne la prenaient plus au moment du sondage. L'illustration suivante détaille les modes de contraception que ces femmes utilisaient à la place de la pilule en 2015.

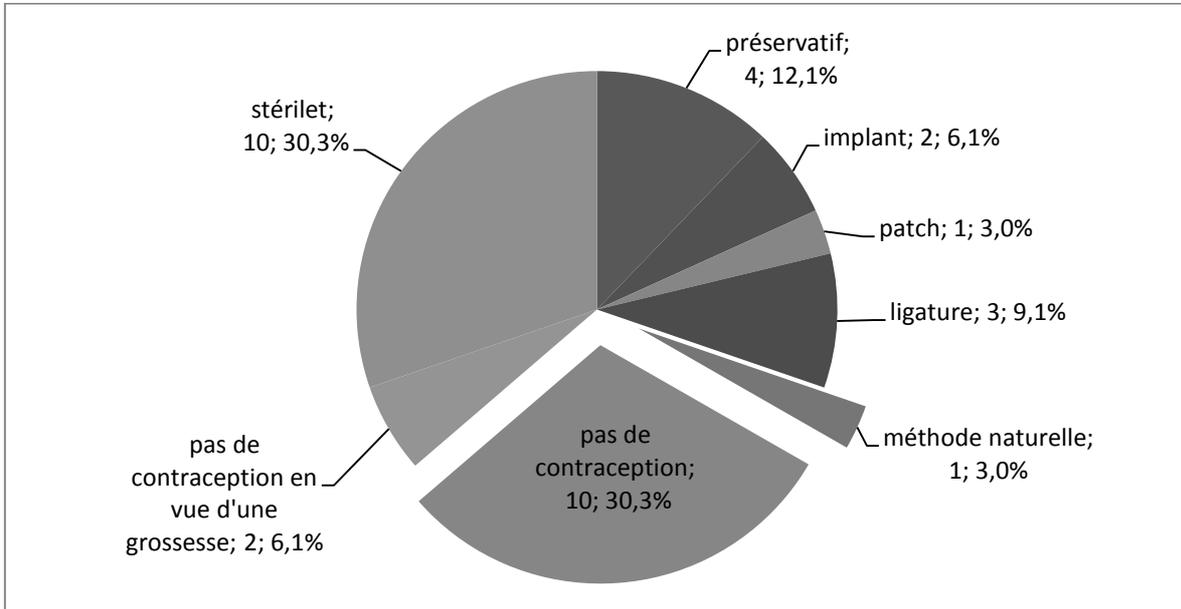


Figure 14: mode de contraception utilisé en 2015 par les femmes qui ont arrêté la pilule depuis décembre 2012

Les raisons invoquées pour l'arrêt de la pilule ont été diverses (les patientes pouvaient cocher plusieurs réponses à cette question, et ajouter un commentaire libre). La figure suivante détaille les réponses retrouvées à cette question.

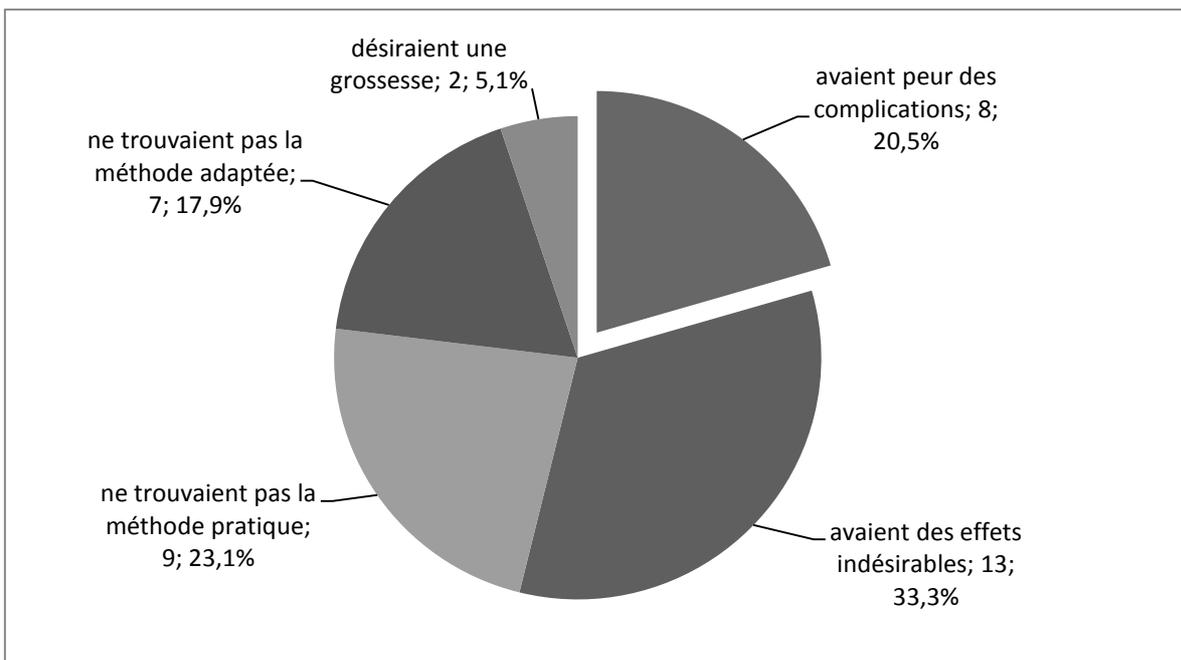


Figure 15: raisons invoquées par les femmes justifiant l'arrêt de prise de pilule entre 2012 et 2013

- **Remplacement des pilules abandonnées**

Parmi les femmes ayant changé de pilule entre 2012 et 2015 :

Les 12 femmes qui prenaient un COC de 4<sup>ème</sup> génération en 2012 avaient arrêté de le prendre en 2015.

Parmi les 21 femmes qui prenaient un COC de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération en 2012 :

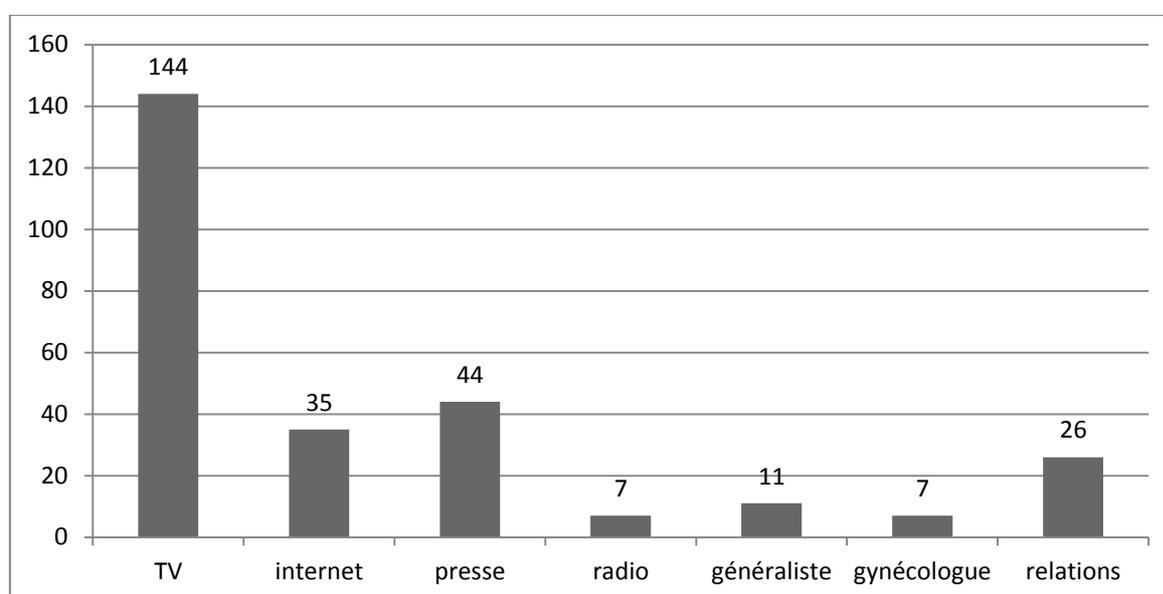
- ✓ 10 ont conservé la pilule comme moyen contraceptif (47,6%).
  - ✓ 6 sur ces 10 étaient passées à un COC de 2<sup>ème</sup> génération
  - ✓ 1 à une pilule progestative.
  - ✓ 3 ont continué à prendre un COC de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération

### 6.3.1.3. *Rôle de la médiatisation des effets secondaires des pilules sur la modification des habitudes contraceptives :*

- **Réception de l'information**

Les médias ont joué un rôle primordial dans la diffusion de l'information : 81,6 % des femmes de notre étude (156 femmes) avaient entendu parler du débat de décembre 2012 sur les effets secondaires des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

91 % des femmes informées ont cité la télévision comme vecteur de l'information, dans plus de la moitié des cas, conjointement à un autre média (plusieurs réponses étaient possibles pour cet item). Seules 8,3% des femmes ont cité le médecin généraliste, et 3,8 % le gynécologue.



**Figure 16: Moyen par lequel les femmes ont entendu parler du débat de décembre 2012 (en nombre de réponses, parmi tous les 215 questionnaires collectés).**

- **Impact du débat sur les habitudes contraceptives**

Le débat sur la pilule de fin 2012 a incité certaines femmes à modifier leur contraception. Au sein des 191 femmes concernées par la pilule (sur l'ensemble des questionnaires, hospitaliers et libéraux réunis), nous avons constaté les chiffres suivants :

Parmi les 94 femmes qui avaient changé de contraception entre 2012 et 2015, 16,0% affirmaient en avoir changé « à cause du débat » (16,9% pour les questionnaires en médecine générale, 13,8% pour les hospitaliers, sans différence significative).

Parmi les 34 femmes qui avaient arrêté la pilule, 17,6% affirmaient avoir changé d'habitude contraceptive « à cause du débat » (22,2% à l'hôpital, 16,0% en médecine générale, sans différence significative).

	Médecine générale	%	Hôpital	%	Total	%
changement de contraception depuis 2012	65	46,8	29	55,8	94	49,2
changements de contraception à cause du débat	11	7,91	4	7,69	15	7,85
arrêts de contraception (pilules)	25	18,0	9	17,3	34	17,8
arrêts de contraception (pilule) à cause du débat	4	2,88	2	3,85	6	3,14

**Figure 17: Changements de contraception et arrêts de pilule, totaux et provoqués par le débat de décembre 2012, en nombre de femmes et pourcentages.**

#### 6.3.1.4. Conclusion

En conclusion nous avons retrouvé, entre décembre 2012 et 2015:

- une baisse significative de l'utilisation de la pilule, et de l'utilisation des COC, parmi les femmes interrogées en médecine générale (également pour l'ensemble de notre étude, mais pas parmi les femmes interrogées à l'hôpital seules).
- une baisse significative de l'utilisation des dernières générations (3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations réunies) parmi les femmes interrogées à l'hôpital (également pour l'ensemble de l'étude, mais pas interrogées en cabinets de médecine générale).
- 16% des femmes qui ont changé leur habitude contraceptive l'ont fait à cause du débat de 2012.
- 17,6% des femmes qui ont arrêté la pilule l'ont fait à cause du débat de 2012.

### 6.3.2. RESULTATS : EVOLUTIONS DE LA CONFIANCE ENVERS PRESCRIPTEURS ET FOURNISSEURS DE CONTRACEPTIFS

Un des objectifs secondaires de notre étude était de savoir si la médiatisation sur les effets secondaires thromboemboliques des pilules de décembre 2012 avait modifié la confiance des femmes envers prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs. Nous avons donc interrogé les femmes sur la confiance qu'elles avaient envers différents professionnels de santé, concernant la prescription et la délivrance de contraception. Nous leur avons également demandé si cette confiance avait changé depuis le débat de décembre 2012.

#### 6.3.2.1. Prescripteurs de contraceptifs

- Prescripteurs en 2012

Tous questionnaires confondus, les plus importants prescripteurs de contraception étaient les gynécologues et les médecins généralistes (prescripteurs seuls chez respectivement 51,5% et 34,1% des femmes).

La pilule était d'avantage prescrite par le généraliste seul (48,6%) que par le gynécologue seul (31,5%), sans que cette différence soit significative. Le médecin généraliste prescrivait la pilule significativement plus souvent seul qu'associé à d'autres (54 cas,  $IF_{95} = [27 ; 44]$ , et  $p=1$ ).

Le gynécologue prescrivait significativement plus le stérilet (93,0% des cas) que le généraliste ( $IF_{95} = [14 ; 27]$  ; 40 cas, et  $p=1$ ).

	<b>pilule</b>	<b>%</b>	<b>stérile</b>	<b>%</b>	<b>implant</b>	<b>%</b>	<b>Anneau</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Généraliste</b>	54	48,6 %	2	4,7%	1	9,1%			57	34,1%
<b>Gynécologue</b>	35	31,5 %	40	93,0 %	9	81,9 %	2	100 %	86	51,5%
<b>Généraliste &amp; gynécologue</b>	17	15,3 %	1	2,3%	-	-	-	-	18	10,8%
<b>Généraliste &amp; sagefemme</b>	1	0,9%	-	-	-	-	-	-	1	0,6%
<b>PMI</b>	3	2,7%	-	-	1	9,1%	-	-	4	2,4%
<b>Gynécologue &amp; PMI</b>	1	0,9%	-	-	-	-	-	-	1	0,6%
<b>Total</b>	111	100 %	43	100%	11	100 %	2	100 %	167	100%

**Tableau 18: répartition des prescripteurs de contraceptifs, en fonction du type de moyen contraceptif, en nombre de femmes (parmi les 167 femmes qui ont renseigné cette question).**

- **Prescripteurs en 2015**

Tous questionnaires confondus, les plus importants prescripteurs de contraception étaient les gynécologues (57,6% des prescriptions de contraceptifs comme prescriptions seuls, et 64,9% seuls ou en collaboration avec un autre professionnel).

Les médecins généralistes n'étaient prescripteurs seuls que dans 29,1% des cas, et prescripteurs (seuls ou co-prescripteurs) dans 35,7% des cas.

La pilule était davantage prescrite par le médecin généraliste (46,6% des cas) que par le gynécologue (40,7%), sans que cette différence soit significative.

Le médecin généraliste prescrivait la pilule significativement plus souvent seul qu'associé à d'autres (42 cas, IF<sub>95</sub> = [18 ; 32], et p=1).

Le stérilet était significativement plus prescrit par le gynécologue (86,3% des cas) que par le médecin généraliste. (IF<sub>95</sub> = [15 ; 29] ; 44 cas, et p=1).

	<b>pilule</b>	<b>%</b>	<b>stérilet</b>	<b>%</b>	<b>implant</b>	<b>%</b>	<b>Patch</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Généraliste</b>	42	46,6 %	1	1,96 %			1	100 %	44	29,1%
<b>Gynécologue</b>	37	40,7 %	44	86,3 %	6	75,0 %			87	57,6%
<b>Généraliste &amp; gynécologue</b>	9	9,89 %	1	1,96 %					10	6,6%
<b>Sagefemme &amp; gynécologue</b>			1	1,96 %					1	0,7%
<b>sagefemme</b>	1	1,1% %	3	5,9%					4	2,7%
<b>PMI</b>	3	2,7%	1	2,0%	2	25,0 %			4	2,7%
<b>Dermatologue</b>	1	1,1%							1	0,7%
<b>Total</b>	91	100 %	51	100%	8	100 %	1	100 %	151	100%

Tableau 19: répartition des prescripteurs de contraceptifs, en fonction du type de moyen contraceptif, en nombre de femmes (parmi les 167 femmes qui ont renseigné cette question).

### 6.3.2.2. *Confiance des femmes envers les prescripteurs*

- **Résultats à l'hôpital**

La confiance des femmes interrogées à l'hôpital était la plus forte envers le gynécologue : 71,4% affirmaient avoir « totalement confiance » envers le gynécologue. Elles étaient 95,8% à avoir « totalement confiance », ou « assez confiance » envers lui.

Elles avaient également confiance en la sage-femme : 94,7% « totalement » ou « assez confiance ».

Le médecin généraliste ne venait qu'en 3<sup>ème</sup> position : 80,2% « totalement » ou « assez confiance ».

Par contre, 48,9% des femmes avaient « peu » ou « pas du tout confiance » envers le pharmacien et 60,5% envers l'industrie pharmaceutique.

- **Résultats en cabinets de médecine générale**

74,8% des femmes interrogées en libéral avaient « totalement confiance » envers le gynécologue, et 96,1% « totalement » ou « assez confiance en lui.

Elles avaient confiance envers le généraliste : « totalement » pour 71,1% d'entre elles, et « totalement » ou « assez confiance » pour 94,0% d'entre elle.

Les femmes ayant répondu à cet item avaient toutes « totalement confiance » ou « assez confiance » envers la sage-femme.

24,8% des femmes avaient « peu » ou « pas du tout confiance » envers le pharmacien. 48,0% des femmes avaient « peu » ou pas du tout confiance » envers l'industrie pharmaceutique.

- **Confiance envers les prescripteurs et fournisseurs : différences selon l'origine du questionnaire**

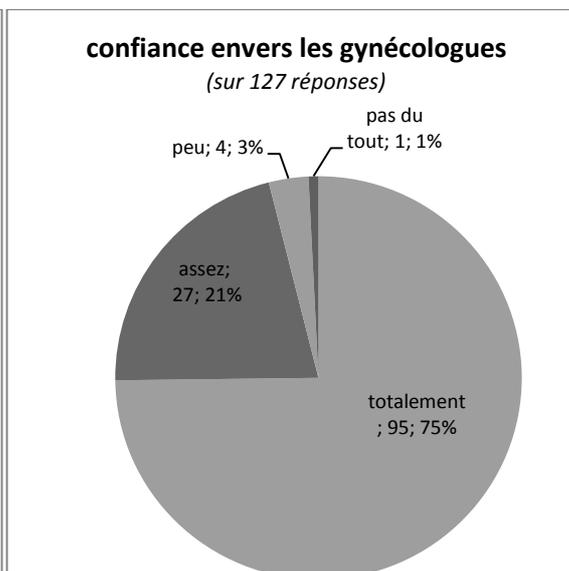
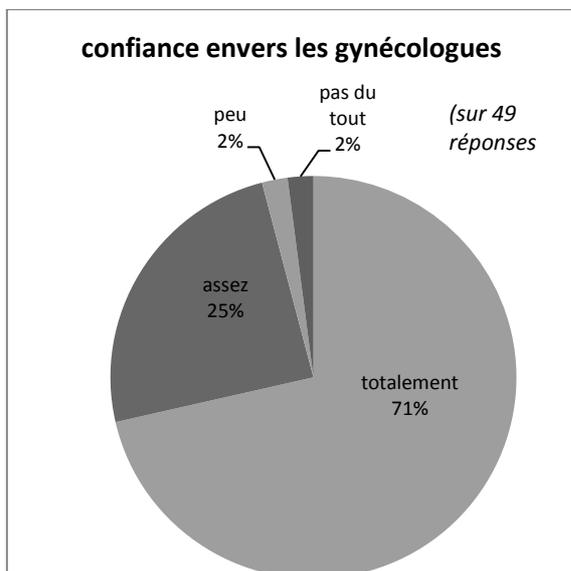
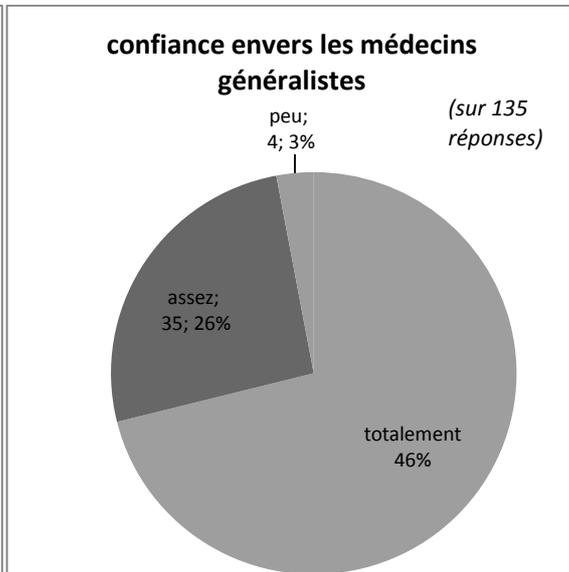
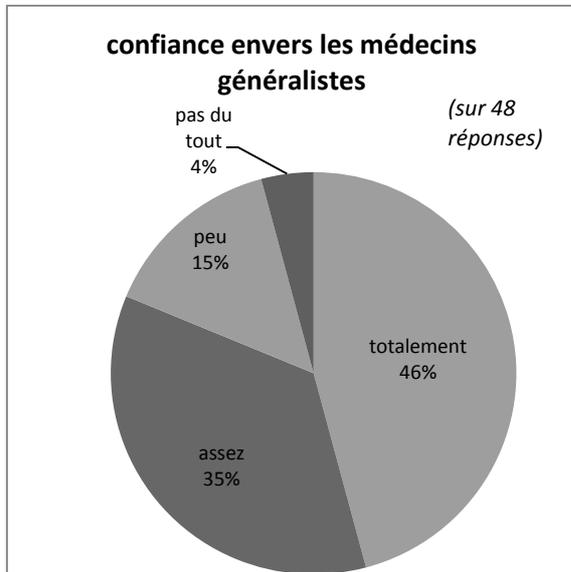
La part de femmes ayant confiance envers le médecin généraliste (« totalement » ou « assez »), était significativement plus élevée parmi celles sondées en libéral (94,0%) qu' à l'hôpital (80,2%) ( $p=0,00093$  au test exact de Fisher).

La part de femmes n'ayant pas confiance envers le pharmacien (« peu » ou « pas de tout » confiance) était significativement plus élevée parmi celles sondées à l'hôpital (48,9%) qu'en cabinets (24,8%) ( $p=0,0045$  au test exact de Fisher,  $p= 0,0028$  au test du  $\text{Khi}^2$ ).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la confiance envers l'industrie pharmaceutique entre les 2 groupes.

**QUESTIONNAIRES HOSPITALIERS**

**EN MEDECINE GENERALE**



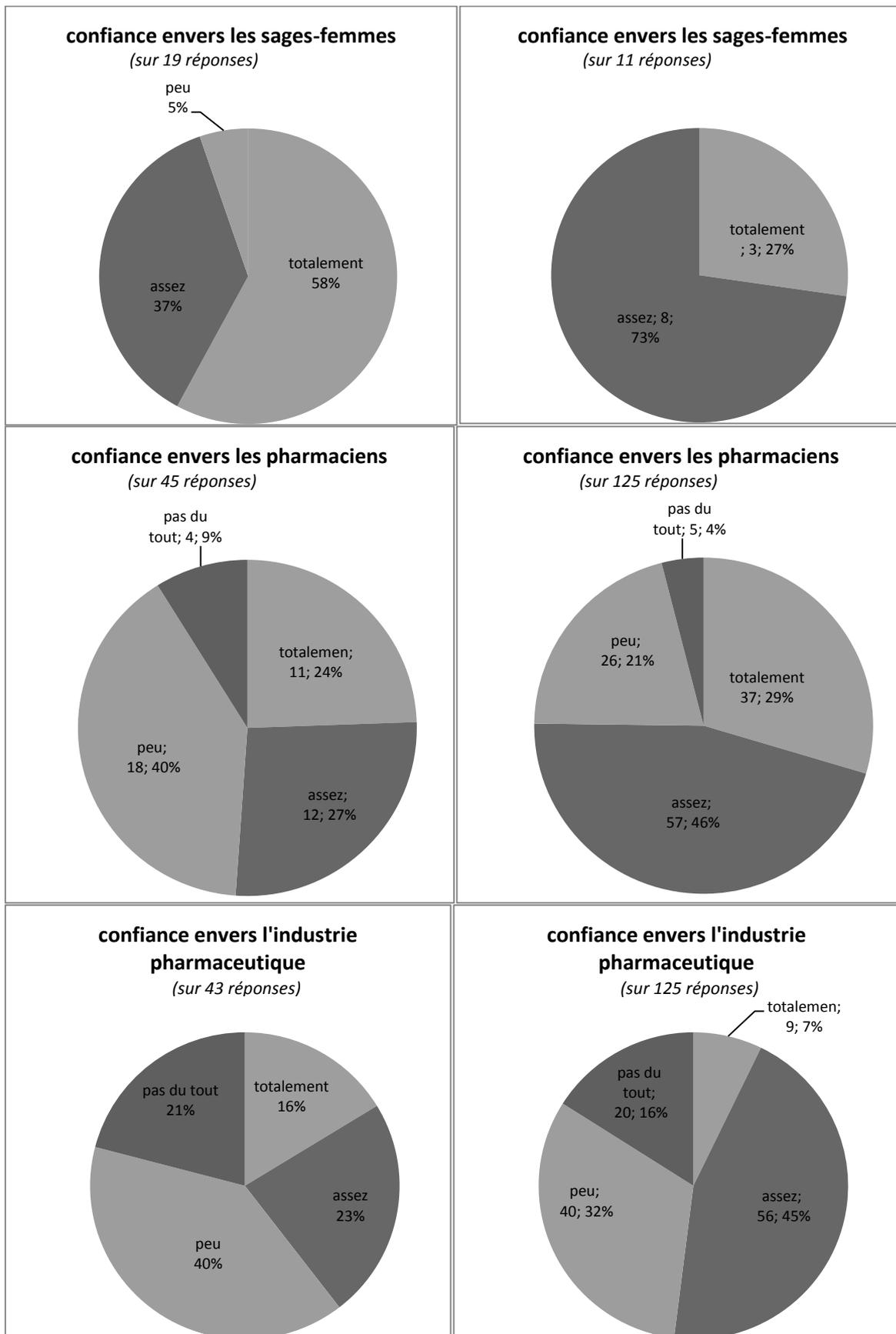


Figure 20: confiance des femmes envers différents professionnels, concernant la prescription et la délivrance d'une contraception, en 2015. (Questionnaires à l'hôpital à gauche, questionnaires en médecine générale à droite).

### **6.3.2.3. Evolution de la confiance envers les prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs**

- **en cabinets de médecine générale**

La confiance des femmes était très largement conservée envers le médecin généraliste, le gynécologue, la sage-femme et le pharmacien.

Par contre, 33,1% des patientes avaient moins confiance envers l'industrie pharmaceutique depuis le débat de décembre 2012.

- **A l'hôpital :**

La confiance était très majoritairement conservée envers le médecin généraliste, le gynécologue et la sage-femme et le pharmacien.

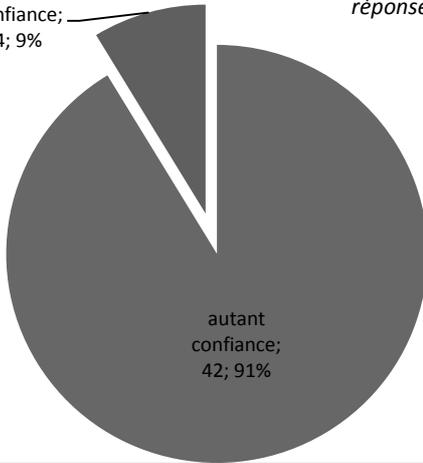
Ici aussi, 25,6% des femmes avaient moins confiance envers l'industrie pharmaceutique.

QUESTIONNAIRES HOSPITALIERS

QUESTIONNAIRES EN LIBERAL

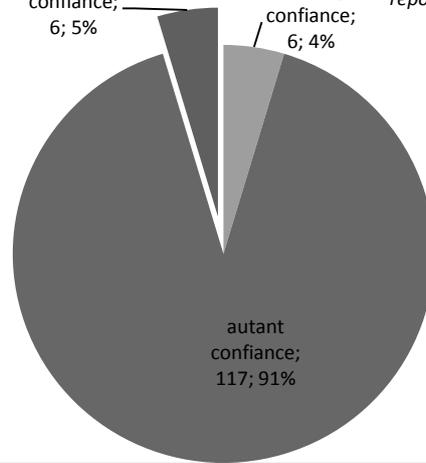
**Evolution de la confiance envers les médecins généralistes**

(sur 46 réponses)  
moins confiance; 4; 9%



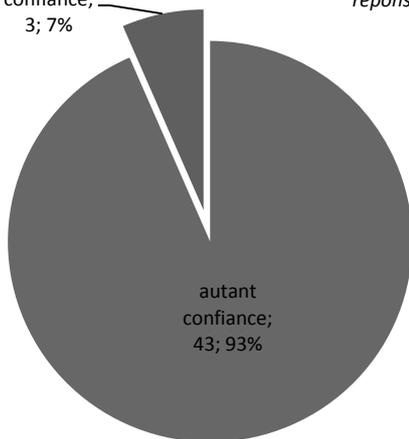
**Evolution de la confiance envers les médecins généralistes**

(sur 129 réponses)  
moins confiance; 6; 5%  
davantage confiance; 6; 4%



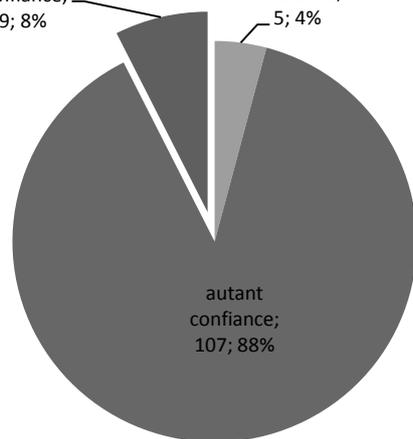
**Evolution de la confiance envers les gynécologues**

(sur 46 réponses)  
moins confiance; 3; 7%



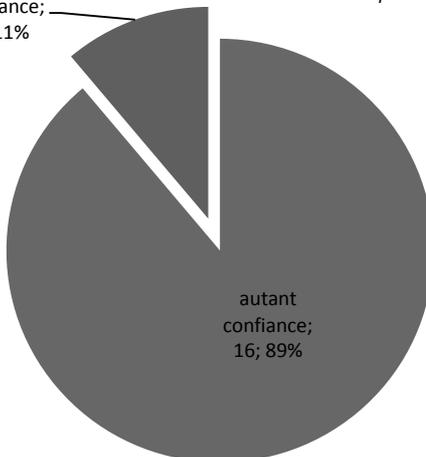
**Evolution de la confiance envers les gynécologues**

(sur 121 réponses)  
moins confiance; 9; 8%  
davantage confiance; 5; 4%



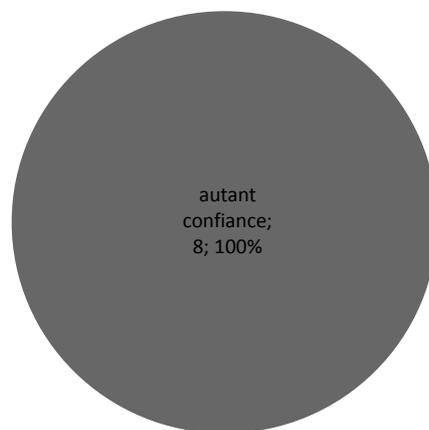
**Evolution de la confiance envers les sages-femmes**

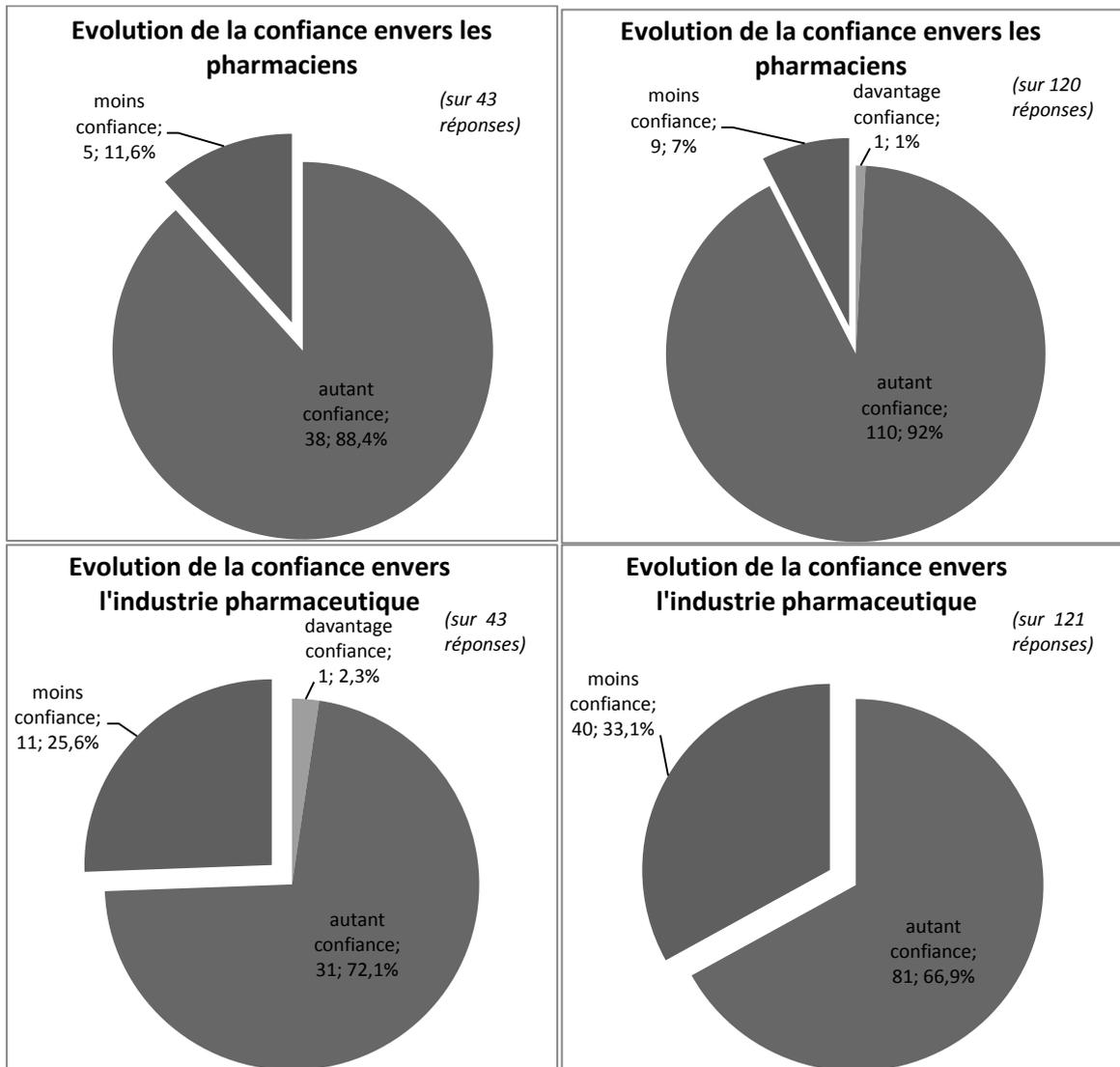
(sur 18 réponses)  
moins confiance; 2; 11%



**Evolution de la confiance envers les sages-femmes**

(sur 8 réponses)





**Figure 21/évolution de la confiance des femmes envers différents professionnels, concernant la prescription et la délivrance d'une contraception, depuis le débat de décembre 2012. (Questionnaires à l'hôpital à gauche, questionnaires en libéral à droite).**

#### 6.3.2.4. Conclusion :

La confiance des patientes envers les prescripteurs et du pharmacien a été faiblement impactée par le débat. La confiance envers l'industrie pharmaceutique a diminué.

### 6.3.3. RESULTATS : GROSSESSES NON DESIREES ET IVG

#### 6.3.3.1. Nombre de grossesses et d'IVG

Un des objectifs secondaires de notre étude était de rechercher d'éventuelles grossesses non désirées favorisées par le débat de 2012 sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations.

Dans le groupe des femmes sondées à l'hôpital, il y a eu 17 grossesses non désirées depuis 2012, (31,5% des femmes), et 11 IVG (16,4% des femmes). Parmi elles, nous avons comptabilisé les patientes hospitalisées en IVG et maternité, d'où ces chiffres hauts.

Dans le groupe sondé en médecine générale, le nombre de grossesses non désirées et d'IVG est beaucoup plus bas ; 10 grossesses non désirée (6,8% des femmes), et 4 IVG (2,7% des femmes).

Le tableau suivant résume les résultats retrouvés dans notre étude concernant les grossesses non désirées et les IVG (dans la catégorie d'âge de notre étude) :

	Hôpital	Libéral	total
Nombre de patientes	67	148	215
Nombre de grossesses depuis décembre 2012	54	47	101
Nombre de grossesses non désirées depuis décembre 2012	17	10	27
Incidence moyenne estimée des grossesses non désirées (pour 1000 femmes par an)	112,8	30,0	55,8
Nombre d'IVG depuis décembre 2012	11	4	15
Incidence moyenne estimée des IVG (pour 1000 femmes par an)	73,0	12,0	31,0

Figure 22 : nombre et incidences des grossesses et IVG. (Incidences moyennes estimées, de début janvier 2012 à fin mai 2015, pour 1000 femmes par an, dans la catégorie d'âge 15-49ans).

### 6.3.3.2. Influence du débat sur les grossesses non désirées et les IVG

Certaines grossesses non désirées constatées semblent être en partie en lien avec la médiatisation et le débat de décembre 2012 sur les pilules.

En effet, toutes contraceptions confondues, et tous questionnaires confondus, 6 femmes sur 191 (3,1%) ont déclaré avoir « arrêté brutalement leur contraception juste après avoir entendu parler débat », et avoir arrêté « à cause du débat ». Sur ces 6 femmes, 3 ont déclaré avoir « pris la décision toute seule ». D'autre part, sur les 6 femmes ayant arrêté leur contraception brutalement à cause du débat, 4 ont déclaré avoir eu une grossesse imprévue suite à cet arrêt. 3 de ces femmes ont bénéficié d'une IVG.

Le tableau suivant détaille la provenance des questionnaires (nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les chiffres à l'hôpital et les chiffres en cabinets de médecine générale) :

	Hôpital	%	Libéral	%	Hôpital + libéral	%
arrêts brutal de contraception à cause du débat	2	3,8%	4	2,7%	6	3,1%
femmes ayant pris cette décision seules	2	3,8%	1	0,7%	3	1,6%
grossesses imprévues parmi les femmes ayant arrêté brutalement leur contraception suite au débat	2	3,8%	2	1,3%	4	2,1%
dont IVG	2	3,8%	1	0,7%	3	1,6%

Figure 23 : Nombre et proportions d'arrêts brutaux de contraception, de femmes ayant pris la décision d'arrêt toutes seules, de grossesses imprévues et d'IVG provoquées par le débat de 2012 sur les pilules. (Parmi 149 femmes sondées à l'hôpital et 52 sondées en ville (191 au total)).

### 6.3.3.3. Conclusion :

Le débat de fin 2012 sur les effets secondaires des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations pourrait avoir un lien avec une grossesse non prévue chez 2,1 % des femmes interrogées, et une IVG chez 1,6 % des femmes interrogées. C'est du moins ce que les femmes concernées ont attesté dans le questionnaire .

## 7. DISCUSSION

### 7.1. BIAIS ET DIFFICULTES RENCONTRES

Nous avons dû prendre en compte plusieurs biais dans notre étude.

#### *7.1.1. BIAIS DE SELECTION*

Nous avons dénombré plusieurs biais de sélection.

- une sur-représentation des femmes enceintes ayant une pathologie gynécologique, dans le groupe des questionnaires recueillis à l'hôpital. Pour pallier ce biais, nous n'avons pas pris en compte les réponses des femmes non concernées par la contraception, concernant les questions en rapport avec celle-ci.
- une éventuelle modification de la confiance envers le gynécologue ou la sage-femme dans le groupe des femmes sondées à l'hôpital. En effet, les patientes ayant peu confiance envers le généraliste et préférant se faire suivre par un personnel hospitalier risquaient d'être sur représentées dans les questionnaires à l'hôpital. D'autre part, le vécu d'une situation de stress ou d'urgence, plus souvent rencontrée à l'hôpital, risquait de modifier l'avis envers le personnel intervenant (dans un sens ou dans l'autre, selon l'évolution ou la gravité de la pathologie).
- une sur-représentation des pratiques médicales des gynécologues et sages-femmes hospitaliers, par rapport à la population générale (en particulier dans le choix des contraceptifs).
- une sur-représentation des caractéristiques socioéconomiques des femmes consultant à l'hôpital.

La population risquait donc d'être non homogène. Nous n'avons aucun argument motivant une hypothèse d'équivalence entre les distributions des réponses des deux groupes de femmes. Si les biais cités ci-dessus nous incitaient à penser que les deux populations n'étaient pas comparables, nous avons tenté de le démontrer.

En raison d'effectifs très réduits dans plusieurs catégories, nous avons dû utiliser des tests non paramétriques. Par rapport aux tests paramétriques, les non paramétriques sont moins puissants lorsque les hypothèses testées sont compatibles avec les données, d'où une difficulté à conclure (une différence non significative ne signifiait pas que les 2 populations étaient comparables).

Néanmoins, nous avons trouvé au moins une différence significative entre les 2 groupes, sur un critère descriptif de la population (concernant le nombre de grossesses depuis 2012). Cela nous a permis de conforter l'hypothèse selon laquelle les 2 populations étaient différentes.

Pour pallier ce biais, nous avons donc choisi de traiter les données des deux groupes (hôpital et libéral) à part.

Cependant, il a persisté des biais de sélection que nous n'avons pas pu éliminer :

- Le choix des lieux de recueil de questionnaire n'a pas été randomisé. La population de l'étude n'était donc pas représentative de l'ensemble de la population normande, en particulier sur le plan géographique.
- Le choix de l'auto-questionnaire en accès libre a pu mener à :
  - ✓ une sous-représentation de patientes gênées par l'évocation de questions intimes liées à la contraception.
  - ✓ une sur- ou une sous-représentation de patientes ayant eu des pathologies gynécologiques ou liées à la contraception (parce qu'elles voulaient témoigner de leurs problèmes, ou au contraire ne pas en parler).

### *7.1.2. BIAIS DE CLASSIFICATION*

- liés à des réponses erronées : le questionnaire, comportait beaucoup d'items, et mêlait des questions en rapport avec deux espaces temporels (2012 et 2015).
- biais de mémoire : imprécisions ou erreurs de mémorisation des caractéristiques du contraceptif pris en décembre 2012.

## 7.2. NOTRE ETUDE CONFRONTEE A LA LITTERATURE

L'objectif principal de notre thèse était d'évaluer l'impact de la médiatisation et du débat de décembre 2012 concernant les risques thromboemboliques des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations sur les habitudes contraceptives des femmes en Normandie.

A travers nos 2 objectifs secondaires, nous nous sommes intéressés à l'impact du débat de fin 2012 sur l'évolution de la confiance envers prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs, et sur le nombre de grossesses non désirées et d'IVG.

Les données fournies par la littérature et les banques de recueils nationales confortent en partie nos résultats.

### 7.2.1. CONSTATATION D'UNE EVOLUTION DES HABITUDES CONTRACEPTIVES

Nous avons effectivement retrouvé une modification des habitudes contraceptives dans notre étude, entre décembre 2012 et 2015.

Tout d'abord, les proportions des différents moyens contraceptifs dans notre étude étaient globalement comparables aux données nationales, tant pour 2012 que pour 2015. La seule exception était la part de l'utilisation de la pilule, significativement plus élevée dans le questionnaire recueilli en médecine générale (59,7%) qu'au niveau national (50,0%) (Bajos N. 2014). ( $z=2,287$ ,  $p = 0,0222$ ). (La différence était également significative en regroupant les questionnaires en médecine générale et à l'hôpital ;  $z=2,377$ ,  $p= 0,0174$ ). Nous n'avons pas mis en évidence d'autres différences significatives entre nos données et les données nationales concernant le taux de femmes utilisant le stérilet, l'implant le préservatif, ou sans contraceptif.

- Une baisse de l'utilisation de la pilule

Nous avons retrouvé comme nous l'avons vu une baisse de la part des femmes sous pilule, entre décembre 2012 et 2015 (-10,8 points de pourcentage en médecine générale, -11.5 points à l'hôpital, -11.0 points tous questionnaires confondus). (Rappelons que cette baisse était significative au test de McNemar, pour les questionnaires de médecine générale, et pour l'ensemble des questionnaires).

Cette baisse était comparable avec les 9,0 points de baisse de pourcentage retrouvés au niveau national par l'enquête « Fecond-2013 » (Bajos N. 2014).

- Une baisse de la part des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations

Comme nous l'avons vu précédemment, nous avons retrouvé une baisse de l'utilisation des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations réunies entre 2012 et 2015, significative au test de McNemar. Une forte chute de la vente des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations réunies a été constatée au niveau national entre l'année 2012 et l'année 2013 (- 48 points de pourcentage) (ANSM, 2014). Comparée aux données nationales, la baisse dans notre étude était significativement moins forte (-12,9 points de pourcentage en médecine générale,  $k=11$  ;  $IF_{95} = [54 ; 78]$ , et -21,7 points de pourcentage à l'hôpital,  $k=5$  ;  $IF_{95} = [17 ; 32]$ ). Cependant, nous avons pris en compte les chiffres en décembre 2012 et en 2015. Les chiffres de l'ANSM concernaient 2012 et 2013.

- Un report sur d'autres pilules

- ✓ Un report partiel vers les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations

Les femmes ayant abandonné les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations se sont naturellement tournées vers celles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. Cependant, la défiance des femmes envers les COC des 2 dernières générations s'est accompagnée d'une baisse de vente de l'ensemble des pilules, comme nous l'avons vu, mais également des COC en général. La vente des COC, toutes générations confondues, a baissé de 5,6% en 2013 (ANSM, 2014).

La part des COC de 2<sup>ème</sup> génération n'a augmenté que d'1% entre 2010 et 2013 (Bajos N. 2014). La hausse a été plus marquée chez les 20-29 ans (+32%), chez qui les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations étaient les plus prescrits avant la crise. Dans notre étude, nous avons retrouvé cette augmentation, mais elle était plus forte en médecine générale qu'au niveau national, avec une différence significative (+ 8,6% ;  $k=5$  ;  $IF_{95} = [0 ; 4]$ ).

- ✓ une diversification des méthodes contraceptives choisies

La baisse d'utilisation des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération semble avoir également profité à d'autres modes contraceptifs que la pilule. L'enquête Fecond-2013 a confirmé une diversification des méthodes utilisées.

La part de femmes utilisant le stérilet a augmenté. Ses ventes se sont envolées en 2013 (+ 45% des ventes pour le stérilet au cuivre). Le stérilet a entre autre progressé chez les patientes les plus jeunes, qui utilisaient peu ce moyen contraceptif jusqu'alors. (ANSM, 2014). La part des femmes concernées

par la contraception sous stérilet a augmenté de 1,9 point de pourcentage entre 2010 et 2013. (Bajos N. 2014).

Le report s'est également fait sur le préservatif (+ 3,2 points), les méthodes naturelles (+ 3,4 points). (Bajos N. 2014), sur l'implant (augmentation des ventes de 16% de l'implant et du stérilet hormonal réunis en 2013) (ANSM, 2014).

Les chiffres de hausses retrouvés dans notre étude ne différaient pas significativement des données nationales.

A l'inverse, d'autres méthodes semblent avoir été impactées par le débat sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. La vente de progestatifs non oraux (patch et anneau vaginaux) a chuté de 15% en 2013 (ANSM, 2014). Ces méthodes sont restées anecdotiques dans notre étude.

- Pas d'abandon de la contraception

La part de femmes sans contraception (parmi celles concernées) est restée stable en France depuis plusieurs années, autour de 3%. (Bajos N. 2014). La hausse des patientes sans contraception entre 2012 et 2015 était modérée dans notre étude, et comparables avec les données nationales.

- Pas d'augmentation importante des IVG

L'incidence des IVG en 2013 en Normandie était de 12,8 pour 1000 femmes par an (DRESS, 2014). L'incidence moyenne retrouvée dans notre étude était comparable pour les questionnaires en médecine générale (12,0 IVG pour 1000 femmes par an), et significativement supérieure à l'hôpital (73,0 pour 1000 femmes par an ;  $IF_{95}=[0 ;5]$ ,  $k=11$ ). Les IVG ont bien évidemment été sur-représentés dans la population sondée à l'hôpital, d'où cette différence.

L'incidence des IVG en France métropolitaine, a augmenté de 5% en 2013, et a baissé de 3,4% en 2014, les auteurs parlant de « tendance à la hausse », et de « tendance à la baisse » (DREES, 2015). Cependant, affirmer que cette variation est due au débat serait une extrapolation. D'après N. Bajos, il ne semble pas y avoir eu d'augmentation des IVG suite au débat de 2012 sur les pilules. (Bajos N. 2014). Pourtant, dans notre étude, certaines femmes ayant eu des grossesses non souhaitées, et/ou des IVG, ont indiqué qu'elles avaient eu cette grossesse suite à un arrêt brutal de leur contraception.

### 7.2.2. CONSEQUENCES SANITAIRES ET SOCIALES

Le débat de décembre 2012 a été extrêmement médiatisé ; 77% des femmes et 56% des hommes en ont entendu parler, d'après l'enquête Fécond-2013 ((Bajos N. 2014). Nous avons retrouvé une pénétrance de l'information dans notre enquête qui ne différait pas significativement (81,6% des femmes interrogées au courant).

- des craintes, et une baisse de la confiance

N. Bajos appuyait également sur le fait que l'image de la pilule semble avoir été ternie par le débat.

La confiance envers la pilule s'est dégradée, et nous avons montré que 20,5% des femmes qui avaient arrêté la pilule l'avaient fait « par peur de complications ».

La confiance envers prescripteurs et fournisseurs de contraceptifs s'est également dégradée. 3,7 à 11,6% des femmes avaient « moins confiance » envers les prescripteurs ou les pharmaciens. Les femmes de notre enquête étaient encore plus méfiantes envers l'industrie pharmaceutique (baisse de la confiance pour 25,6% à 33,1% d'entre elles).

L'information, y compris l'information médicale, est aujourd'hui à disposition du grand public. Nous avons constaté le rôle prédominant que conserve la télévision, mais également le rôle d'internet dans la diffusion de l'information : les femmes interrogées en Normandie ont entendu parler du débat presque 3 fois plus souvent par internet que par un médecin. De plus, la masse grandissante des connaissances scientifiques et leur rapide évolution ne permettent pas toujours aux professionnels de santé de répondre aux interrogations des patients. La parole du médecin est donc remise en cause.

### 7.2.3. QUESTIONS SOULEVEES PAR LE DEBAT DE 2012

Le débat de décembre 2012 sur les effets secondaires thromboemboliques des pilules a soulevé un vrai débat au niveau national et européen. C'est suite à ces événements (très médiatisés) que la France a demandé l'arbitrage des instances européennes concernant les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations.

#### 7.2.3.1. Des craintes légitimes ?

- Des craintes fondées

Comme nous l'avons vu, les craintes exprimées par les patientes concernant le sur- risque de survenue d'accidents thromboemboliques lié à certaines pilules, sont fondées. La revue de littérature nous a montré que le risque de survenue d'un ATV était multiplié par 3 chez une utilisatrice d'un COC de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> générations, ou de 3<sup>ème</sup> génération au norgestimate. Ce risque était multiplié jusqu'à 6 par rapport aux non utilisatrices, chez les utilisatrices des autres COC de 3<sup>ème</sup> génération, et de COC de 4<sup>ème</sup> génération. Le sur-risque d'ATA est encore imprécis. Au total, chaque année, en moyenne 2 529 cas d'ATV seraient attribuables aux COC, correspondant à 20 décès prématurés à 5 ans liés à la survenue d'une EP (comprenant 9 décès intra-hospitaliers immédiats). (ANSM, 2014). L'ANSM estime à 1167 par an en France le nombre de cas en excès liés à l'utilisation des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, par rapport à une utilisation exclusive de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. (ANSM, 2013).

- Un risque à relativiser

Cependant, il convient de mettre ce risque en perspective, et de rappeler qu'il est très faible (6 pour 10 000 femmes par an pour les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, jusqu'à 12 pour les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations). Certes, il est à prendre en compte, mais il faut le comparer au risque d'ATV au cours d'une grossesse (6 pour 10 000 femmes enceintes par an). Il convient de prendre en compte la morbi-mortalité liée à ces grossesses évitées, et aux IVG évitées. Rappelons également que le risque d'ATV, et d'ATA surtout, est minimal chez la femme jeune, sans facteurs de risque cardiovasculaires.

- Des craintes mal maîtrisées

Le débat de 2012 a débuté suite au témoignage d'une patiente « lanceuse d'alerte ». Ce témoignage a été très médiatisé, avec des titres tels que « Alerte sur la pilule de 3e et 4e générations » (Cabut S. et al, Le Monde, 14/12/2012) « Faut-il avoir peur des pilules de troisième génération? » (Saulnier J. L'Express, 02/01/2013). L'image d'une jeune femme atteinte d'un lourd handicap, a évidemment marqué l'opinion publique. La saturation du numéro vert mis à disposition des patientes par le ministère de la santé en témoigne. Comme nous l'avons dit, de nombreuses femmes ont décidé toutes seules d'arrêter la pilule, et nous avons retrouvé ce genre de comportements dans notre étude.

Outre le fait que les patientes s'exposaient à une grossesse imprévue en arrêtant leur pilule, la confiance envers les médecins, les pharmaciens, et surtout l'industrie pharmaceutique s'est amoindrie. Les craintes ont même dépassé le champ des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, puisque d'autres types de pilules, voire d'autres modes de contraception, ont connu une baisse brutale d'utilisation. L'image de la pilule s'est trouvée ternie (Bajos N. 2015). Une part d'irrationalité semble avoir joué un rôle dans ces arrêts brutaux de pilule, et a pu être favorisée par la charge émotionnelle de la campagne médiatique.

### 7.2.3.2. *La gestion de la crise*

La gestion d'une « crise sanitaire » n'est pas un exercice aisé. D'autant que les polémiques qui se sont succédées récemment ont pu mettre à jour de potentielles défaillances dans le système de santé publique français (crise du Médiator<sup>R</sup>, gestion de l'épidémie de grippe H1N1...).

La médiatisation soudaine d'un AVC chez une utilisatrice de COC, en décembre 2012, a sans doute pris les autorités de cours. Il était certainement possible de prendre des décisions en amont (la HAS avait depuis longtemps recommandé de ne prescrire les nouveaux COC qu'en 2<sup>ème</sup> intention), mais il était difficile d'anticiper le moment où une crise allait éclater. Les décisions politiques se sont succédées très vite, donnant parfois l'impression d'une déconnexion entre les décideurs politiques, les acteurs de terrain (patientes et professionnels de santé), et les experts scientifiques. Certaines décisions prises ont été remises en cause par la suite (déremboursement de certaines pilules, limitation de prescription de certaines spécialités aux gynécologues seuls), avec une possible impression de précipitation ou d'approximation ressentie par l'opinion publique.

La deuxième difficulté pour les autorités de santé, outre la soudaineté d'apparition de la crise, a résidé dans le fait que la transmission des informations médicales s'est effectuée via les médias, et non via les professionnels de santé et de santé publique. La campagne médiatique a pu véhiculer des

informations incomplètes, et provoquer un « effet de panique ». Les acteurs de la santé publique, essaient au maximum d'éviter des changements brutaux et non anticipés de comportements. Ces phénomènes massifs peuvent avoir un impact beaucoup plus négatif sur la santé de la population, que les complications que l'on tentait d'éviter. Ainsi, une mise en garde délivrée soudainement et sans explications par les autorités de santé avait provoqué la « crise de la pilule » en Grande Bretagne en 1995, avec pour conséquences une forte augmentation des IVG (+9% en Angleterre et Pays de Galles dans les mois qui suivirent). Ces exemples de mauvaises gestions de « crises sanitaires » font régulièrement l'objet d'études, à la fois de la part des médecins, des sociologues et des décideurs. (Furedi A, 1999).

La “crise de la pilule” en France était attendue et redoutée. Le débat a eu certes un impact, à la fois sanitaire, social, et économique, mais la crise semble avoir été contenue.

### 7.2.3.3. *Des enseignements à tirer ?*

Quelles sont les enseignements à tirer de cette polémique autour des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations ? Comment éviter à l'avenir qu'un épisode de ce genre se renouvelle ? Rappelons qu'il s'agit de la 3<sup>ème</sup> fois que les pilules sont incriminées dans un débat de cet ordre, si l'on compte le débat de 1969 en Angleterre et aux Etats-Unis.

- Vers une meilleure information

Une information éclairée délivrée lors de la première prescription, et lors des renouvellements, à la fois par les prescripteurs, et par le pharmacien, permettrait à la fois de favoriser l'échange, d'entretenir la confiance, et de maîtriser les craintes. Elle permettrait de diminuer « l'auto-médication », ou les arrêts de prises de traitement. Enfin, elle permettrait de mieux investir les patientes dans leurs choix contraceptifs.

L'aspect positif de ce débat est qu'il a contribué de ce débat est qu'il a contribué, d'une part à une plus grande participation des patientes dans la prise en charge et le choix de leur contraception, d'autre part à inciter les patientes et les prescripteurs à mieux prendre en compte ou dépister d'éventuels facteurs de risques. La prescription de la pilule est un médicament.

Enfin, des directives pourraient être davantage prises en amont par les autorités de santé pour tenter d'améliorer le système d'évaluation de la balance bénéfices-risques (qui semble avoir dysfonctionné pour le benfluorex (Médiator<sup>R</sup>)). En effet, pourquoi avoir attendu qu'une plainte de patiente soit médiatisée pour demander l'arbitrage de l'EMA concernant les autorisations de mise sur le marché de certaines pilules, si l'on semblait en connaître les risques ?

Les autorités de santé pourraient tendre à encore améliorer l'information délivrée aux professionnels de santé et aux patients. Il est vrai que l'HAS et l'ANSM ont communiqué de manière efficace et active sur le sujet des effets secondaires des pilules depuis le début de la crise. Mais les informations médicales ont sans cesse besoin d'être actualisées, et les spécialités pharmaceutiques sont nombreuses. Les professionnels ont besoin de conduites à tenir claires, d'informations fiables à fournir à des patients qui sont de plus en plus acteurs de leur prise en charge médicale.

## 8. CONCLUSION

La contraception concerne des millions de femmes dans le monde. Dans les pays industrialisés, elle représente le mode contraceptif le plus courant. Les complications médicales liées à son usage, si rares soient-elles, représentent donc un véritable enjeu de santé publique.

La pilule fut le premier moyen de contraception permettant à la femme de maîtriser la fécondité toute seule. La vivacité du débat de 2012 autour de ce problème a également un rapport avec les symboles que véhicule la pilule : celui d'une sexualité libérée (tout du moins partiellement) du « déterminisme biologique de la maternité », (Bajos N. & Farand F. 2004), et peut-être celui d'une libération du poids de la domination masculine.

Les résultats de notre étude ont montré que les habitudes contraceptives se sont modifiées en Normandie, chez les femmes consultant en cabinet de médecine générale, et également à l'hôpital, 2 ans et demi après le débat de décembre 2012 sur les pilules.

Cette évolution semble être en lien avec le débat et sa médiatisation.

Ce débat et sa médiatisation ont été à l'origine d'une diminution (modérée) de la confiance des femmes envers les prescripteurs de contraceptifs et les fournisseurs de contraceptifs.

L'impact de ce débat très médiatisé a été très faible en matière de grossesses non désirées. Cependant, il a pu avoir des conséquences importantes à l'échelle individuelle, sur un plan médical, psychologique, social ou économique.

Garder la maîtrise d'un tel débat est un exercice difficile. Il doit s'appuyer sur les professionnels de santé pour véhiculer une information pertinente, et désamorcer les réactions en masse de la population. Ces réactions ne sont pas toujours mesurées, et peuvent conduire à de véritables « crises sanitaires ».

## BIBLIOGRAPHIE

1. A van Hylckama Vlieg, et al, venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study | The BMJ. BMJ. 13 août 2009;(339):b2921.
2. ANSM, Actualité - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2013. [cité 11 mars 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Actualite/(offset)/0)
3. ANSM, Eléments de contexte - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2013 [cité 26 mai 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/\(offset\)/0#paragraph\\_68995](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0#paragraph_68995)
4. ANSM. Evolution de l' utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014 [Internet]. 2014 juin. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/%28offset%29/1>
5. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 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 [Internet]. 12/02/2014 [cité 17 juill 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-hormonaux-combines-rester-conscient-des-differences-entre-les-specialites-face-au-risque-thromboembolique-de-l-importance-des-facteurs-de-risque-individuels-et-etre-attentif-aux-manifestations-cliniques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
6. ANSM. Risque thromboembolique des pilules estroprogestatives : informations pour les femmes et les professionnels de santé [Internet]. ANSM. 2013 [cité 17 juill 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/(offset)/3)
7. Bajos N. et al, La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif? Population et Société. mai 2014;(511):2.
8. Bergendal, A. et al., Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism, 2009, *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 88(3), 261-266.
9. Cabut S, Krémer P, Santin P. Alerte sur la pilule de 3e et 4e génération [Internet]. Le Monde. 14/12/2012 [cité 3 mars 2015]. Disponible sur:

[http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/14/alerte-sur-la-pilule-de-3e-et-4e-generation\\_1806520\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/14/alerte-sur-la-pilule-de-3e-et-4e-generation_1806520_1651302.html)

10. Cnamts–DSES–DESP. Cnamts – DSES – DESP – COC et risque d’embolie pulmonaire et d’accident artériel – 26 juin 2013 Page 1/132 Risque d’embolie pulmonaire, d’accident vasculaire cérébral ischémique et d’infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI [Internet]. Paris: Caisse nationale de l’assurance maladie; 2013 juin [cité 27 nov 2014] p. 132. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/50081/647317/version/1/file/rapport+cnamts+COC+26062013.pdf>
11. Communiqué du 20 septembre 2012 du ministère des Affaires Sociales et de la Santé. <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/fin-duremboursement-des-pilules,15158.html>
12. Dinger, J. C., 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*, 75(5), 344-354.).
13. DRESS. Les interruptions volontaires de grossesse en 2013. Etudes et Résultats [Internet]. juill 2015;(924). Disponible sur: [https://www.ined.fr/fichier/s\\_rubrique/175/population\\_fr\\_2014\\_3\\_france\\_pdf.fr.fr.pdf](https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/175/population_fr_2014_3_france_pdf.fr.fr.pdf)
14. Dunn N, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control studyCommentary: Oral contraceptives and myocardial infarction: reassuring new findings. *BMJ*. 12 juin 1999;318(7198):1579-84.
15. EMA. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. London; 2014 janv p. 29. Report No.: EMA/739865/2013
16. Farmer R.D.T. et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. Wiley Online Library. 24 déc 2001 [cité 11 avr 2015]; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2000.00198.x/full>
17. Furedi A. Social consequences. The public health implications of the 1995 « pill scare ». *Hum Reprod Update*. 11 janv 1999;5(6):621-6.
18. Gillum L. A. et al., JAMA Network | JAMA | Ischemic Stroke Risk With Oral Contraceptives: A Meta-analysis. *JAMA*. 5 juill 2000;284(1):72-78.
19. Hansen, M. L. H. et al., (2009). DEMOGRAPHIC RESEARCH VOLUME 21, ARTICLE 22, PAGES 647-680 PUBLISHED 03 NOVEMBER 2009.
20. HAS — Commission de la transparence — Avis du 10 octobre2007 — Réévaluation des contraceptifs oraux de 3e génération.<http://www.has->

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/reevaluationdescontraceptifs oraux de 3eme generation.pdf
21. HAS — Commission de la transparence — Contraceptifs oraux de troisième génération — Réévaluation — Annexe — juin 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe\\_reevaluation\\_c3g.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf)
  22. HAS. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire - Fiche mémo - Liste [Internet]. Juillet 2013 [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1638496](http://www.has-sante.fr/portail/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1638496)
  23. HAS. Efficacité des méthodes contraceptives [Internet]. 2013 [cité 10 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/efficacite-methodes-contraceptives.pdf>
  24. HAS. Etat des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée [Internet]. 2013 avr p. 50. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception\\_freins\\_reco2 clics-5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_freins_reco2 clics-5.pdf)
  25. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers M, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 16 déc 1995;346(8990):1589-93.
  26. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS, others. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *Bmj*. 2000;321(7270):1190-5. P1192.)
  27. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 21 avr 2011;342(apr 21 2):d2151d2151.
  28. Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Pregnancies and terminations after 1995 warning about third-generation oral contraceptives. *Lancet*. 5 sept 1998;351(9113):1404.
  29. John Boyce, J.W. Fawcett, E.W.P. Noall, CORONARY THROMBOSIS AND CONOVID, *The Lancet*, Volume 281, Issue 7272, 12 January 1963, Page 111, ISSN 0140-6736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91117-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91117-6).  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673663911176>
  30. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961,1146-7
  31. Journal officiel de la république Française. Loi No 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L.648 et L.649 du code de la santé publique [Internet]. 67-1176 déc 28, 1967 p. 12861-2. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=19671229&pageDebut=12861&pageFin=&pageCourante=12861](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=19671229&pageDebut=12861&pageFin=&pageCourante=12861)

32. Jütte R. *contraception: a history*. 1<sup>re</sup> éd. Cambridge,UK: Polity Press; 2008. 288 p.
33. Lidegaard O. et al, Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 25 oct 2011;343(oct25 4):d6423d6423, p15
34. Lidegaard Ø. et al, Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *New England Journal of Medicine*. 27 sept 2012;367(13):1264-5.p2257
35. Lidegaard O. et al, Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 10 mai 2012;344(may10 3):e2990-e2990.
36. LOI no 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception | Legifrance [Internet]. [cité 10 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000222631&dateTexte=&categorieLien=id>
37. Marks L v. *sexual chemistry, a history of the contraceptive pill*. Yale University Press. London; 2010. 372 p.
38. Mazuy M. Un recours moindre à l'IVG mais de plus souvent répété. INED [Internet]. janv 2015;(518). Disponible sur: [www.ined.fr/fr/publications/population-et-societes/](http://www.ined.fr/fr/publications/population-et-societes/)
39. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Communiqué de presse du 30 janvier 2013. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/00c25fc069f9a947eb-57f8e80304aa80.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/00c25fc069f9a947eb-57f8e80304aa80.pdf)
40. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Communiqué du 3 janvier 2013. <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse.42/communiques.2322/pilules-de-3eme-generation.15495.html>
41. OMS. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 16 déc 1995;346(8990):1582-8.
42. Pozzi-Gaudin S, et al. Enquête concernant le retentissement des alertes médiatiques sur la pilule. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. sept 2014 [cité 24 févr 2015]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036823151400221X>
43. Seeger, J. D. et al, 2007. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology*, 110(3), 587-593.)
44. Tanis BC, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 20 déc 2001;345(25):1787-93.p1789.
45. Van de Walle É. Comment prévenait-on les naissances avant la contraception moderne. *Population & Sociétés*. 2005;(418):4.

46. Van Hylckama Vlieg A., et al, venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study | The BMJ. BMJ. 13 août 2009;(339):b2921.p4)

## ANNEXES

## QUESTIONNAIRE

**Je suis médecin remplaçant, et je propose aux femmes âgées de 15 à 50 ans de remplir ce questionnaire dans le cadre de la réalisation de ma thèse de Médecine. Ce questionnaire est totalement anonyme. Il est à remettre au secrétariat ou au médecin.**

**Merci d'avance pour votre participation.**

**Manuel CROCIS**

**NB : Pour ceux et celles que cela intéresse, d'ici fin 2015, les résultats de cette étude et l'intégralité de la thèse seront accessibles sur le site :**

**<http://www.sudoc.abes.fr/>**

1. **Quel est votre âge ?**: \_\_\_\_\_  
**Quelle est votre taille ?**: \_\_\_\_\_  
**Quel est votre poids ? (votre poids habituel si vous êtes enceinte)** \_\_\_\_\_  
**Combien d'enfants avez-vous ?** \_\_\_\_\_

2. **Parmi les maladies ou facteurs de risques suivants, cochez ceux que vous avez, ou que vous avez eu :**

tabagisme  plus de 15 cigarettes par jour

hypertension artérielle (ou traitement contre l'hypertension)  migraines

cholestérol (ou traitement contre le cholestérol)  infarctus du myocarde (crise cardiaque)

phlébites , thrombose veineuse  anomalie de la coagulation sanguine

AVC (accident vasculaire cérébral, « attaque cérébrale ») ou AIT (accident ischémique transitoire)

3. **Quel est le mode de contraception que vous utilisiez avant décembre 2012 ? (cocher plusieurs cases si besoin)**

Pilule  (son nom : \_\_\_\_\_ sinon sa génération si vs la connaissez)

préservatif  stérilet  (hormonal : Mirena-Levonorgestrel)  
 , au cuivre

implant sous-cutané (dans le bras)  anneau vaginal

progestatif injectable (Depoproveva)  patch transdermique

spermicide  pilule « du lendemain »

méthodes « naturelles » (retrait, courbes de température...)  ligature des trompes

autre méthode : \_\_\_\_\_ pas de contraception

4. **Qui vous prescrivait cette contraception (avant décembre 2012)? (vous pouvez cocher plusieurs cases)**

Planning familial (PMI)  sage-femme  gynécologue

Médecin généraliste  autre  : \_\_\_\_\_

5. **Quel est le mode de contraception que vous utilisez aujourd'hui ? (cocher plusieurs cases si besoin)**

Pilule  (son nom : \_\_\_\_\_ sinon sa génération si vs la connaissez)

préservatif  stérilet  (hormonal : Mirena-Levonorgestrel)  
 , au cuivre

implant sous-cutané (dans le bras)  anneau vaginal

- progestatif injectable (Depo-provera)  patch transdermique   
 spermicide  pilule « du lendemain »   
 méthodes « naturelles » (retrait, courbes de température...)  ligature des trompes   
 autre méthode : \_\_\_\_\_ pas de contraception

**6. Qui vous prescrit cette contraception aujourd'hui? (cocher plusieurs cases si besoin)**

- Planning familial (PMI)  sage-femme  gynécologue   
 Médecin généraliste  autre  : \_\_\_\_\_

**7. Avez-vous changé de pilule ou de mode de contraception depuis décembre 2012 ?**

- Oui j'ai changé  Non je n'ai pas changé   
 J'ai commencé une contraception  j'ai arrêté la contraception

**8. Si Oui, pour quelle(s) raison(s) avez-vous changé de pilule ou de mode de contraception ? (vous pouvez cocher plusieurs cases)**

**J'ai arrêté mon ancienne contraception car :**

- J'avais des effets indésirables (saignement, maux de tête, etc...)   
 Je trouvais que ce n'était pas pratique (j'oubliais de la prendre à heure fixe, etc...)   
 Cette contraception n'était plus adaptée pour moi (par exemple parce que je fumais, à cause de mon âge, d'une maladie, etc...)   
 J'avais peur qu'elle ne fonctionne pas bien, peur de tomber enceinte   
 J'avais peur qu'elle me provoque des complications, des problèmes de santé   
 Autre(s) raison(s)  (lesquelles ? \_\_\_\_\_)

**9. La pilule contraceptive est utilisée depuis de nombreuses années, et comporte très peu de risques. Cependant, si vous en connaissez, citez des complications possibles de la pilule contraceptive :**

\_\_\_\_\_

**10. Si vous en connaissez, quelles sont les maladies ou facteurs qui augmentent le risque de survenue de complications de la pilule ?**

\_\_\_\_\_

**11. Avez-vous, ou avez-vous déjà eu des craintes par rapport aux complications médicales que peut provoquer la pilule ?**

Oui  non

**12. En décembre 2012, une jeune femme a porté plainte contre un laboratoire pharmaceutique suite à un problème de santé provoqué par une pilule de 3<sup>ème</sup> génération. Cet évènement a été très médiatisé. Avez-vous entendu parler de ces problèmes provoqués par les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ?**

Oui  non

**13. Comment en avez-vous entendu parler ?**

télévision <input type="checkbox"/>	internet <input type="checkbox"/>	presse,
magazines <input type="checkbox"/>		
radio <input type="checkbox"/>	amis, connaissances <input type="checkbox"/>	médecin
généraliste <input type="checkbox"/>		
gynécologue <input type="checkbox"/>	sage-femme <input type="checkbox"/>	planning
familial (PMI) <input type="checkbox"/>		
autre <input type="checkbox"/> : _____		

**14. En avez-vous discuté avec :**

<b>votre généraliste ?</b>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<b>Qui a engagé le sujet ?</b>	moi <input type="checkbox"/> lui/elle <input type="checkbox"/>
<b>votre gynécologue ?</b>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<b>Qui a engagé le sujet ?</b>	moi <input type="checkbox"/> lui/elle <input type="checkbox"/>
<b>votre sage-femme ?</b>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<b>Qui a engagé le sujet ?</b>	moi <input type="checkbox"/> lui/elle <input type="checkbox"/>
<b>autre professionnel :</b>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> lequel ? _____	<b>Qui a engagé le sujet ?</b>	moi <input type="checkbox"/>
	lui/elle <input type="checkbox"/>		

**15. Après ce débat sur les pilules fin 2012, avez-vous cherché à savoir si votre moyen de contraception était concerné par ce problème ?**

Non  oui, j'ai demandé à un médecin ou une sage-femme

oui j'ai demandé à un pharmacien  oui j'ai regardé sur internet ou dans la presse

**16. Est-ce à cause de ce débat sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération que vous avez décidé de changer de contraception ?**

Oui  non

**17. Si oui, avez pris la décision de changer de contraception vous-même ?**

C'est moi qui ai décidé toute seule  j'ai changé sur les conseils d'un médecin ou d'une sage-femme

**18. Avez-vous arrêté brutalement votre contraception, sans la remplacer par une autre, juste après avoir entendu parler de ce débat sur les pilules ?**

Oui  non

**19. Aujourd'hui, pour la prescription d'une contraception et les conseils sur la contraception, avez-vous confiance envers :**

**Votre généraliste :** oui totalement confiance  oui assez confiance  peu confiance  pas du tout confiance

**Votre gynécologue :** oui totalement confiance  oui assez confiance  peu confiance  pas du tout confiance

**Votre sage-femme :** oui totalement confiance  oui assez confiance  peu confiance  pas du tout confiance

**Votre pharmacien :** oui totalement confiance  oui assez confiance  peu confiance  pas du tout confiance

**Les laboratoires, l'industrie pharmaceutique:** oui totalement  oui assez confiance  peu confiance  pas du tout

**20. Depuis le débat de Décembre 2012 sur les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, cette confiance a-t-elle changé ?**

**Envers votre généraliste :** j'ai moins confiance  ça n'a rien changé  j'ai davantage confiance

**Envers votre gynécologue :** j'ai moins confiance  ça n'a rien changé  j'ai davantage confiance

**Votre sage-femme :** j'ai moins confiance  ça n'a rien changé  j'ai davantage confiance

**Envers votre pharmacien :** j'ai moins confiance  ça n'a rien changé  j'ai davantage confiance

**Envers l'industrie pharmaceutique :** j'ai moins confiance  ça n'a rien changé  j'ai davantage confiance

**21. Etes-vous enceinte aujourd'hui ?** oui  non

**Etiez-vous enceinte en décembre 2012 ?**    oui     non

**22. Avez-vous été enceinte depuis fin décembre 2012 ?**

Oui 1 fois                       oui 2 fois                       oui, 3 fois ou plus                       non

**Si vous avez répondu non, ce questionnaire est terminé.**

**23. Si oui, avez-vous eu une grossesse qui au départ n'était pas prévue ? (depuis janvier 2013)**

Oui au moins une grossesse imprévue (depuis 2013)                       non, pas de grossesse imprévue  
(depuis 2013)

**24. Si oui, cette grossesse imprévue est survenue :**

Parce que j'ai arrêté brutalement ma contraception suite au débat de 2012 sur les pilules

Parce que j'ai changé de moyen de contraception suite à ce débat

Pour une autre raison

**25. Si vous avez répondu aux questions 21 ou 22, avez-vous eu recours à une intervention volontaire de grossesse (IVG) ?**

Oui                       non

**Merci de votre participation !**

FICHE MÉMO

CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

ANNEXE

Méthodologie

- La fiche mémo « Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire » est fondée **sur les critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives**, établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 4<sup>e</sup> édition, 2009). Il a été indiqué par l'OMS que la finalité de ce document est de proposer aux responsables de l'élaboration des politiques et aux décideurs, ainsi qu'aux membres de la communauté scientifique, un ensemble de recommandations qui permettent d'élaborer ou de réviser les lignes directrices nationales relatives aux critères d'acceptabilité médicale des méthodes contraceptives.
- Les critères d'éligibilité émis par l'OMS ont été soumis à un groupe de lecture (voir détail ci-après) pour adaptation au contexte français selon les recommandations de bonne pratique et les pratiques professionnelles les plus récentes.
- Si nécessaire, **les critères d'éligibilité ont été adaptés selon les particularités liées au contexte français** : fiche mémo HAS, recommandations françaises les plus récentes, avis du groupe de lecture, données réglementaires dont les résumés des caractéristiques des produits (RCP).
- Les précisions apportées par l'OMS, ainsi que les spécificités et données de pratique françaises, et les positions du groupe de lecture sont rapportées ci-après.

Méthodes contraceptives

■ OMS

Les méthodes contraceptives évoquées par l'OMS sont les suivantes : contraceptifs oraux combinés (COC) minidosés, patch contraceptif combiné, anneau contraceptif combiné intravaginal (AIV), contraceptifs injectables combinés (non commercialisés en France), pilules progestatives pures (PPP), acétate de médroxyprogestérone retard (AMPR), énanthate de noréthistérone (NET-EN) (non commercialisé en France), implants au lévonorgestrel (non commercialisés en France, seuls les implants à l'étonogestrel sont commercialisés) et à l'étonogestrel, dispositifs intra-utérins au cuivre (DIU-Cu), DIU libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG), DIU au cuivre pour la contraception d'urgence, méthodes barrières, méthodes naturelles, aménorrhée lactationnelle, coït interrompu, stérilisation féminine et masculine (stérilisation chirurgicale).

■ Fiche mémo HAS « Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire »

La fiche mémo ne traite pas des méthodes de contraception définitives ; le guide OMS n'abordant que les méthodes de stérilisation chirurgicale et ne traitant pas de la contraception définitive par insertion de dispositif intra-utérin par voie hystéroscopique. Pour information complémentaire, voir fiche mémo « Stérilisation à visée contraceptive chez l'homme et chez la femme » et « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles », HAS, 2013.

Thrombose veineuse profonde (TVP)/embolie pulmonaire (EP)

■ OMS

En 2010, une actualisation a été réalisée par l'OMS afin de dissocier les situations de TVP/EP aiguë de celles sous traitements anticoagulants.

■ Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

La contraception progestative peut être utilisée en cas d'antécédents de thrombose (sauf la contraception progestative injectable). Cependant par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours (cf. RCP<sup>1</sup>) et doit être arrêtée si un accident thromboembolique veineux survient pour la 1<sup>re</sup> fois au cours de son utilisation. L'implant progestatif (étonogestrel) doit être retiré en cas de thrombose ; le progestatif injectable contenant de l'AMPR (acétate de médroxyprogestérone) est contre-indiqué en cas d'accidents ou d'antécédents de thromboses veineuses ou artérielles, obésité, diabète, HTA ; le DIU-LNG (lévonorgestrel) est contre-indiqué en cas de thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive.

<sup>1</sup>Voir les RCP correspondants : pilules progestatives (désogestrel 0,075 mg CERAZETTE® et génériques non remboursés, lévonorgestrel 0, 030 mg, MICROVAL®, remboursée) ; DIU-LNG (lévonorgestrel 52 mg [20 microgrammes/24 heures, Mirena®] ; progestatif injectable (acétate de médroxyprogestérone 150 mg, DEPO PROVERA®) ; implant progestatif (étonogestrel 68 mg, NEXPLANON) ; MIRENA® 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin B/1 dispositif (CIP: 339292-8).

■ **Fiche mémo « Contraception : prescriptions et conseils aux femmes », HAS (2013)**

En cas d'antécédent familial de maladie thromboembolique (apparenté au premier degré), les circonstances de survenue des TVP/EP sont à rechercher.

En cas d'antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique (survenue chez un apparenté au premier degré avant l'âge de 50-60 ans), un bilan d'hémostase (dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée ou recherche de la mutation du facteur V de Leiden et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A) est à discuter lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative (pilule, patch, AIV).

■ **Recommandations de la Société française d'endocrinologie (SFE, 2010)**

La contraception estroprogestative par voie orale ou non orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique. Dans ces situations, à distance de l'épisode aigu, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé (hors AMM dans l'indication contraception en France).

L'existence d'un antécédent familial d'événement thromboembolique chez une personne apparentée au premier degré et avant 60 ans représente une contre-indication relative à la contraception estroprogestative.

■ **Recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV, 2009)**

En cas d'antécédents familiaux du premier degré, la recherche d'un facteur héréditaire de risque de thrombose (FV Leiden, FII G20210A, déficit en AT, PC, PS) sera envisagée avant la prescription d'une contraception orale estroprogestative.

■ **Position du groupe de lecture (2013)**

Il est précisé par le GEHT qu'en cas d'antécédents familiaux ou en cas de chirurgie majeure sans immobilisation prolongée les méthodes estroprogestatives devraient être classées en catégorie 3.

Il est précisé par un expert qu'en cas d'antécédent documenté TVP/EP et TVP/EP aiguë le progestatif injectable devrait être classé en catégorie 3.

La fiche mémo a été modifiée en conséquence.

### Thrombose veineuse superficielle (TVS)

■ **Recommandations de la Société française d'endocrinologie (SFE, 2010)**

Chez les femmes présentant des varices ou une thrombophlébite superficielle, le risque de thromboembolie veineuse n'est pas augmenté et toute méthode de contraception peut être utilisée.

Un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne représente pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble.

■ **Position du groupe de lecture (2013)**

Suite au commentaire de la SFMV et du GEHT, une nouvelle sous-catégorie a été créée concernant les antécédents de TVS et TVS spontanée sur veine saine avec un classement en catégorie 3 pour les méthodes estroprogestatives.

### Facteurs héréditaires de risque de thrombose

■ **Recommandations de la SFE, 2010**

Le dépistage systématique n'est pas recommandé compte tenu de la rareté de ces mutations et du coût du dépistage.

■ **Fiche mémo « Contraception : prescriptions et conseils aux femmes », HAS (2013)**

Le bilan biologique lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative (pilule, patch, anneau) peut comporter un bilan d'hémostase (dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée ou recherche de la mutation du facteur V de Leiden et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A) : celui-ci est à discuter en cas d'antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique (survenue chez un apparenté au premier degré avant l'âge de 50-60 ans).

■ **Recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV, 2009)**

En cas d'antécédents familiaux du premier degré, la recherche d'un facteur héréditaire de risque de thrombose (FV Leiden, FII G20210A, déficit en AT, PC, PS) sera envisagée avant la prescription d'une contraception orale estroprogestative. En cas de diagnostic de FV Leiden ou FII G20210A à l'état hétérozygote, il est recommandé de n'envisager l'étude familiale que pour les femmes en âge de procréer, et après information claire sur les conséquences éventuelles (contraception, grossesse, etc.). Plus spécifiquement chez la femme : avant prescription d'une contraception orale estroprogestative, l'étude familiale, en cas de mutation simple FVL ou FII G20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable et envisagée au cas par cas ; dans tous les cas, si un facteur biologique génétique de risque héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls.

■ **Position du groupe de lecture (2013)**

Il est précisé par le GEHT qu'à l'issue de l'enquête familiale en cas d'antécédents familiaux du premier degré, les méthodes estroprogestatives sont classées en catégorie 4 s'il a été mis en évidence un déficit ou un polymorphisme, en catégorie 3 si l'exploration effectuée n'a révélé aucun déficit ou polymorphisme, en catégorie 3 par défaut si la recherche est non réalisée ou incomplète (il est mentionné par le GEHT que certaines analyses ne sont pas prises en charge).

Il a été précisé par la SFMV que la prescription d'un progestatif injectable à une femme portant un facteur héréditaire de thrombose (FV Leiden, FII G20210A, déficit en AT, PC, PS) devrait être classée en catégorie 3.

**Cardiopathie ischémique (antécédent ou actuelle)**

■ **Recommandations de la SFE (2010)**

La contraception estroprogestative est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel d'événement artériel (coronaropathie et/ou AVC). Il est nécessaire de privilégier les méthodes contraceptives non hormonales, en particulier le DIU au cuivre. Le recours à une contraception progestative microdosée ou macrodosée (hors AMM en France dans l'indication contraception) impose une discussion multidisciplinaire préalable. La stratégie décisionnelle est identique chez les femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardio-vasculaires précoces (avant 50 ans).

**Accident vasculaire cérébral**

■ **OMS**

La classification repose sur un diagnostic précis de l'origine migraineuse ou non des céphalées sévères. Cette classification concerne les femmes ne présentant aucun autre facteur de risque d'accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral augmente avec l'âge, l'hypertension et le tabagisme. Toute céphalée nouvelle ou modification marquée des céphalées doit être évaluée.

■ **Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

Le retrait du DIU-LNG (lévonorgestrel) devra être envisagé en cas de survenue ou de récurrence d'une céphalée exceptionnellement sévère, de pathologie artérielle sévère (AVC, IDM), en cas de survenue ou d'aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique ou de symptômes évoquant une ischémie cérébrale transitoire (cf. RCP).

■ **Recommandations de la SFE (2010)**

La contraception estroprogestative est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel d'événement artériel (coronaropathie et/ou AVC). Il est nécessaire de privilégier les méthodes contraceptives non hormonales, en particulier le DIU au cuivre. Le recours à une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) [hors AMM dans l'indication contraception] impose une discussion multidisciplinaire préalable. La stratégie décisionnelle est identique chez les femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardio-vasculaires précoces (avant 50 ans).

■ **Recommandation de la Société française neurovasculaire (SFNV) 2009**

Il n'y a pas lieu de réaliser une recherche de facteurs héréditaires de risque de thrombose après la survenue d'un accident ischémique cérébral chez le sujet jeune.

**Valvulopathies cardiaques**

■ **OMS**

Chez les femmes atteintes de valvulopathie, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés peut accroître le risque de thrombose artérielle ; les femmes atteintes de valvulopathie compliquée présentent un risque maximal.

Le risque d'infection des voies urinaires associé au diaphragme peut être augmenté chez une femme présentant une endocardite infectieuse subaiguë.

■ **Cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte ; guide affection de longue durée, HAS (2008)**

Le type de contraception chez une femme porteuse d'une valve cardiaque doit être discuté en collaboration avec le gynécologue et le cardiologue, en prenant en compte le risque thromboembolique propre et le risque infectieux de chaque patiente ; les patientes à haut risque d'endocardite infectieuse sont les porteuses de prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses), les patientes avec antécédents d'endocardite infectieuse, toutes les cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et les cardiopathies congénitales opérées avec mise en place de conduits. Le DIU est contre-indiqué chez les patientes à risque élevé ou intermédiaire d'endocardite infectieuse.

■ **Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

Parmi les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, il est indiqué que le DIU-LNG MIRENA® n'est pas recommandé chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse.

## Céphalées

### ■ OMS

La classification repose sur un diagnostic précis de l'origine migraineuse ou non des céphalées sévères. Cette classification concerne les femmes ne présentant aucun autre facteur de risque d'accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral augmente avec l'âge, l'hypertension et le tabagisme. Toute céphalée nouvelle ou modification marquée des céphalées doit être évaluée. L'aura correspond à un symptôme neurologique focal précis. Pour de plus amples informations à ce sujet, l'OMS se rapporte à : *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders*, 2<sup>e</sup> édition. Cephalalgia. 2004;24 (Suppl 1):1-150. [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation) (consulté le 21 août 2009). Selon l'OMS, la question pouvant être posée aux femmes pour identifier la présence d'aura est la suivante : y a-t-il apparition d'une tâche brillante avant la douleur à la tête ?

### ■ Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le retrait du DIU-LNG (lévonorgestrel) devra être envisagé en cas de survenue ou de récurrence d'une céphalée exceptionnellement sévère et de pathologie artérielle sévère (AVC, IDM), en cas de survenue ou d'aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique ou de symptômes évoquant une ischémie cérébrale transitoire (cf. RCP). Il est mentionné dans le RCP qu'en cas de perte de vision soudaine complète ou partielle, apparition soudaine d'exophtalmie, diplopie, ou migraines, ne pas ré-administrer le seul progestatif injectable disponible en France, AMPR (acétate de médroxyprogestérone), tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués.

### ■ Recommandations de la SFE (2010)

La contraception estroprogestative est contre-indiquée en cas de migraine avec aura. Privilégier les méthodes contraceptives non hormonales. Le recours à une contraception progestative impose une discussion multidisciplinaire préalable. Stratégie décisionnelle identique chez les femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardio-vasculaires précoces (avant 50 ans).

## Lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome des anticorps antiphospholipides

### ■ OMS

Le syndrome des antiphospholipides augmente les risques de thrombose veineuse et artérielle et est une contre-indication absolue des estroprogestatifs. Les sujets atteints de LED sont exposés à un risque accru de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse. Pour toutes les catégories de LED, les classifications de l'OMS se fondent sur l'hypothèse qu'il n'y a pas d'autre facteur de risque de maladie cardio-vasculaire ; en présence de tels facteurs de risque, ces classifications doivent être modifiées. Selon l'OMS, les données disponibles indiquent que de nombreuses femmes atteintes de LED peuvent être considérées comme de bonnes candidates pour la plupart des méthodes contraceptives, y compris les contraceptifs hormonaux.

Une thrombopénie grave augmente les risques de saignement. La catégorie doit être évaluée en fonction de la gravité de la thrombopénie et de ses manifestations cliniques. Chez les femmes présentant une thrombopénie très grave et un risque de saignement spontané, la consultation avec un spécialiste et certains traitements préalables peuvent être justifiés. L'OMS rapporte que le DIU au LNG peut être utile pour traiter une ménorragie chez des femmes présentant une thrombopénie grave.

### ■ Académie de médecine (2013)

Il est recommandé de ne jamais prescrire d'estroprogestatifs en cas de pathologie associée à un risque de thrombose : maladie lupique, syndrome des antiphospholipides, cardiopathie emboligène sauf éventuellement en cas de traitement anticoagulant.

### ■ Position du groupe de lecture (2013)

Il est précisé par le GEHT que dans la maladie lupique quels que soient la présentation clinique ou le traitement, les méthodes estroprogestatives sont à classer en catégorie 4. De même en cas de thrombopénie chez une femme atteinte du syndrome des anticorps phospholipides.

Il est précisé par le GEHT que dans la situation d'un syndrome des anticorps antiphospholipides la prescription de méthodes progestatives devrait être classée en catégorie 2.

## Hypertension artérielle HTA

### ■ OMS

La catégorie OMS « antécédents d'HTA (y compris HTA gravidique) quand la tension artérielle ne peut pas être mesurée » ne correspond pas à une situation française de prescription d'une contraception. Elle a été supprimée de la fiche mémo.

### ■ Faculty of sexual and reproductive healthcare (FSRH, 2009)

Avec pathologie vasculaire : maladie coronarienne avec angor, maladie vasculaire périphérique avec claudication intermittente, rétinopathie hypertensive, accident ischémique transitoire.

### ■ Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

En France, l'implant progestatif (étonogestrel) doit être retiré en cas d'hypertension artérielle apparaissant ou non contrôlée sous traitement et de thrombose ; la pilule microdosée progestative (désogestrel) doit être arrêtée en cas d'hypertension artérielle apparaissant ou non contrôlée sous traitement ; le retrait du DIU-LNG (lévonorgestrel) devra être envisagé en cas de survenue ou de récurrence d'une augmentation importante de la

<p>pression artérielle (cf. RCP).</p> <p>■ <b>Recommandations de la SFE (2010)</b></p> <p>La contraception estroprogestative est contre-indiquée en première intention chez les patientes présentant une HTA, hormis pour celles ayant un antécédent d'HTA gravidique. La contre-indication est relative chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardio-vasculaire. L'utilisation de micro- ou macroprogestatifs (non disponibles en France) constitue l'alternative hormonale de choix chez les femmes hypertendues.</p>
<p><b>Tabac</b></p> <p>■ <b>Fiche mémo « Contraception : prescriptions et conseils aux femmes », HAS (2013)</b></p> <p>Le risque cardio-vasculaire augmente avec l'âge et modifie le rapport bénéfice/risque des méthodes contraceptives. Il est recommandé d'informer sur les possibilités de sevrage en cas de tabagisme.</p> <p>■ <b>Recommandations de la SFE (2010)</b></p> <p>La contraception estroprogestative est contre-indiquée, quel que soit son mode d'administration, chez la fumeuse de plus de 35 ans, en particulier lorsque la consommation excède 15 cigarettes par jour. Avant 35 ans, et quel que soit le nombre de cigarettes fumées, l'utilisation d'une contraception estroprogestative est possible en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés. La contraception par progestatifs seuls (voie orale, sous-cutanée ou DIU) peut être utilisée quels que soient l'âge et le nombre de cigarettes consommées.</p>
<p><b>Hyperlipidémies sévères</b></p> <p>■ <b>OMS</b></p> <p>Si certains types d'hyperlipidémies constituent des facteurs de risque de maladie vasculaire, la catégorie (2 ou 3) devra être appréciée en fonction du type d'hyperlipidémie, de sa gravité et de la présence d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire.</p> <p>■ <b>Recommandations de la SFE (2010)</b></p> <p>L'identification d'un taux plasmatique élevé de LDL-cholestérol (&gt; 2,20 g/l en l'absence de facteur de risque associé) ou de triglycérides (&gt; 2,00 g/l) impose l'arrêt de la contraception estroprogestative. Le seuil de LDL-cholestérol toléré doit être abaissé de 0,30 g/l pour chaque facteur de risque supplémentaire. L'existence d'une dyslipidémie connue (non traitée ou traitée et non contrôlée) contre-indique la contraception estroprogestative si le taux plasmatique de LDL-cholestérol excède 2,20 g/l et/ou le taux de triglycérides est supérieur à 2,00 g/l (seuil de LDL-cholestérol abaissé si facteurs de risque cardio-vasculaire associés). Chez la femme dyslipidémique, il est possible de proposer une contraception progestative pure, en optant pour un composé sans activité androgénique significative (exclure le norgestrel, le levonorgestrel et l'acétate de médroxyprogestérone).</p>
<p><b>Obésité</b></p> <p>■ <b>Mentions figurant dans les caractéristiques du produit (RCP)</b></p> <p>Le seul progestatif injectable disponible, AMPR (acétate de médroxyprogestérone), est contre-indiqué dans le cas d'obésité.</p> <p>■ <b>Recommandations de la SFE (2010)</b></p> <p>Chez les femmes obèses (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>) de moins de 35 ans, et en l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire associé, les avantages des méthodes contraceptives combinées l'emportent sur les risques théoriques et la contraception estroprogestative peut donc être proposée. L'obésité est néanmoins mentionnée en tant que précaution d'emploi dans les AMM des contraceptions estroprogestatives. Les contraceptions progestatives dans leur ensemble n'ont pas de restriction d'utilisation chez les femmes obèses. Il existe néanmoins une augmentation de poids sous DMPA injectable chez l'adolescente obèse qui doit faire discuter son indication. Après une chirurgie de l'obésité entraînant une malabsorption (by-pass ou dérivation bilio-pancréatique), tous les contraceptifs oraux doivent être évités, en faveur des contraceptions hormonales combinées en patch ou anneau vaginal, des implants progestatifs, et des dispositifs intra-utérin.</p>
<p><b>Diabète</b></p> <p>■ <b>Mentions figurant dans les caractéristiques du produit (RCP)</b></p> <p>Le seul progestatif injectable disponible, AMPR (acétate de médroxyprogestérone), est contre-indiqué dans le cas de diabète.</p> <p>■ <b>Recommandations de la SFE (2010)</b></p> <p>Tous les modes de contraception hormonale peuvent être envisagés, sans aucune restriction d'utilisation, en cas d'antécédent de diabète gestationnel, en l'absence de facteur de risque vasculaire veineux ou artériel. Néanmoins, en raison du risque thromboembolique du post-partum, les estroprogestatifs sont proscrits durant les 6 semaines suivant l'accouchement.</p> <p>Chez la femme diabétique de type 1 : une contraception estroprogestative peut être proposée s'il n'existe ni facteur de risque vasculaire, ni aucune complication macroangiopathique ou microangiopathique ; l'utilisation de microprogestatifs ou la mise en place d'un DIU font partie des alternatives en cas de complication avérée (néphropathie protéinurique ou insuffisance rénale, rétinopathie évoluée, pathologie cardio-vasculaire ou neuropathie).</p>

Chez la femme diabétique de type 2, la prescription d'une contraception estroprogestative doit se limiter à certaines conditions : absence d'obésité (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), de facteur de risque cardio-vasculaire associé et de complication microangiopathique ou macroangiopathique. Dans tous les autres cas, si une contraception hormonale est envisagée, elle reposera sur l'utilisation de progestatifs seuls, quel que soit le mode d'administration.

#### Facteurs de risque cardio-vasculaires multiples

##### ■ OMS

Lorsqu'une femme présente plusieurs facteurs de risque importants, dont chacun augmente le risque de pathologie cardio-vasculaire de manière significative, l'utilisation de COC, de patch, d'anneau intravaginal peut accroître ce risque jusqu'à le rendre inacceptable. Toutefois, il ne s'agit pas simplement d'additionner les catégories en cas de facteurs de risque multiples ; par exemple, l'association de deux facteurs de risque rangés dans la catégorie 2 (OMS)/jaune ne justifie pas nécessairement une catégorie supérieure.

##### ■ Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le seul progestatif injectable disponible en France, AMPR (acétate de médroxyprogestérone), est contre-indiqué dans les cas d'accidents ou d'antécédents de thromboses veineuses ou artérielles, obésité, diabète, HTA.

#### Références et ressources

##### ■ Références

- Organisation mondiale de la santé (OMS). Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives, 4<sup>e</sup> édition, 2009. Guide essentiel OMS de planification familiale, 2011
- Faculty of sexual and reproductive healthcare (FSRH). UK medical eligibility criteria for contraceptive use, 2009
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2010 US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010
- Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et Société française de médecine vasculaire (SFMV). Recommandations GEHT/SFMV pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques, 2009
- British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia, 2010
- Société française neurovasculaire (SFNV). Etiological assessment of cerebral infarct in the young. Proposals from the working group of the French Neuro-Vascular Society, 2009
- Société française d'endocrinologie (SFE). Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : recommandations de la Société française d'endocrinologie, 2010
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Venous thromboembolism and hormonal contraception, 2010
- Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Information aux prescripteurs, 2012 ; question-réponses en 22 questions, 2013
- Académie de médecine. Contraception et risque vasculaire, 2013
- HAS. Fiches mémo Contraception, rapport « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles », rapport « État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée », 2013
- HAS. Cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte ; guide affection de longue durée, 2008
- Assurance maladie. Étude de cohorte CNAMTS : risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés, 26 juin 2013.

##### ■ Ressources Internet

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- Association fil-santé jeunes : [www.filsantejeunes.com](http://www.filsantejeunes.com)
- Association française pour la contraception : [www.contraceptions.org](http://www.contraceptions.org)
- Centres de planification ou d'éducation familiale : [www.sante.gouv.fr/les-centres-de-planification-ou-d-education-familiale](http://www.sante.gouv.fr/les-centres-de-planification-ou-d-education-familiale)
- Haute Autorité de santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé : [www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr), [www.choisirsacontraception.fr](http://www.choisirsacontraception.fr), [www.onsexprime.fr](http://www.onsexprime.fr), [www.info-ist.fr](http://www.info-ist.fr)
- Ministère de la Santé : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) rubrique « Contraception »
- Mouvement français pour le planning familial : [www.planning-familial.org](http://www.planning-familial.org)
- Orphanet, portail des maladies rares et des médicaments orphelins : <http://www.orpha.net/>

## **Résumé :**

Introduction : Suite à la médiatisation d'une plainte judiciaire, déposée en décembre 2012 par une utilisatrice de pilule victime d'un AVC, un débat sur les effets secondaires thromboemboliques des contraceptifs oraux combinés de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération a eu lieu en France. Les objectifs de notre thèse étaient de savoir si cette médiatisation avait eu un impact sur les habitudes contraceptives des femmes en Normandie, sur la confiance envers les prescripteurs et les fournisseurs de contraceptifs, et sur l'incidence des grossesses non désirées et des IVG. Méthode : nous avons réalisé une étude descriptive par auto questionnaire en cabinets de médecine générale, et dans le service de gynécologie du centre hospitalier de Dieppe, auprès de 215 femmes âgées de 15 à 49 ans. Résultats : entre 2012 et 2015, nous avons retrouvé une baisse significative de l'usage de la pilule, et de l'usage des pilules oestroprogestatives chez les femmes sondées en médecine générale, de l'usage des pilules oestroprogestative de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération chez les femmes sondées à l'hôpital, et une diversification des méthodes contraceptives. La confiance des patientes envers les professionnels a diminué (surtout envers l'industrie pharmaceutique, chez 25,6 à 33,1% des femmes). Le débat a eu un impact (bien que modéré), sur le nombre de grossesses non désirées et d'IVG. Les chiffres de notre enquête sont pour la plupart comparables aux données nationales. Conclusion : la médiatisation et le débat de 2012 sur les complications thromboemboliques des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération a eu un impact sur les habitudes contraceptives, mais une crise sanitaire de grande ampleur semble avoir été évitée.

**Mots clés :** pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, contraceptifs oraux combinés, contraceptifs oestroprogestatifs, pilule contraceptive, effets secondaires thromboemboliques, thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, crise sanitaire.