



HAL
open science

Les risques liés à la contraception orale œstroprogestative : évolution décennale de l'information médicale dans le dictionnaire Vidal entre 1967 et 2017

Élisabeth Thierry de Ville d'Avray

► To cite this version:

Élisabeth Thierry de Ville d'Avray. Les risques liés à la contraception orale œstroprogestative : évolution décennale de l'information médicale dans le dictionnaire Vidal entre 1967 et 2017. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02176263

HAL Id: dumas-02176263

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02176263>

Submitted on 8 Jul 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 JUILLET 2019

PAR

Elisabeth THIERRY DE VILLE D'AVRAY

Née le 12 septembre 1992 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Les risques liés à la contraception orale
œstroprogestative : évolution décennale
de l'information médicale dans le
dictionnaire Vidal entre 1967 et 2017**

JURY :

Président : Madame la Professeure Frédérique GRIMALDI

Membres : Madame la Docteure Edwige TELLIER

Madame la Docteure Sylvie BESSON

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 JUILLET 2019

PAR

Elisabeth THIERRY DE VILLE D'AVRAY

Née le 12 septembre 1992 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Les risques liés à la contraception orale
œstroprogestative : évolution décennale
de l'information médicale dans le
dictionnaire Vidal entre 1967 et 2017**

JURY :

Président : Madame la Professeure Frédérique GRIMALDI

Membres : Madame la Docteure Edwige TELLIER

Madame la Docteure Sylvie BESSON

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A Madame la Professeure Frédérique GRIMALDI,
Professeure des Universités.

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mes recherches pour la rédaction de cette thèse. Merci également pour vos précieux conseils et pour la qualité de votre enseignement.

A Madame la Docteure Edwige TELLIER,

Maître de conférences.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Merci également pour votre bienveillance et pour la richesse de votre enseignement.

A Madame la Docteure Sylvie BESSON,
Pharmacienne Biologiste.

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse. Merci également pour l'aide et le soutien que vous et votre famille m'avez apportés tout au long de mes années de Pharmacie.

Je tiens à remercier en premier lieu mes parents et ma famille sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, qui m'ont soutenue envers et contre tout durant mes études de Pharmacie.

Je remercie également mes amies qui ont toujours été là pour moi pendant mes années marseillaises et parisiennes : Aude, Alice, Roxane, Léonor et Élise.

A Ioana, la plus attentionnée et la plus brillante des binômes de TP !

A David, ma plus belle rencontre parisienne, qui m'a supportée au quotidien pendant la rédaction de cette thèse et qui m'a courageusement aidée à la relire, merci !

A Inès et Manon. A nos très plaisants rendez-vous parisiens qui ont ponctué ces deux dernières années et qui vont me manquer...

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Sigles et abréviations utilisés

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique (système de classification)

CHC : Contraceptif hormonal combiné (équivalent de contraceptif oral combiné, voir ci-dessous)

COC : Contraceptif oral combiné ou contraceptif oral œstroprogestatif / Contraception orale combinée ou contraception orale œstroprogestative

CYP3A4 : Isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

Gamma GT : Gamma glutamyl-transpeptidase

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SHBG : Sex hormone binding globulin

TEV : Thrombo-embolie veineuse

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Introduction.....	29
1. Méthodologie.....	30
A. But et moyens.....	30
B. Outils et méthode.....	30
2. La contraception orale œstroprogestative.....	35
A. Quelques rappels de physiologie.....	35
a. Le cycle menstruel.....	35
b. Biochimie du cycle menstruel : les boucles hormonales.....	35
1. Hormones hypothalamique et hypophysaires.....	35
A. L'hormone hypothalamique : la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH).....	35
B. Les hormones hypophysaires à effets sexuels ou gonadotrophines : Follicle Stimulating Hormone (FSH) et Luteinizing Hormone (LH).....	36
2. Hormones ovariennes.....	36
A. Œstrogènes.....	37
B. Progestérone.....	37
3. Interactions hormonales.....	38
A. Effet de cascade.....	38
B. Rétrocontrôle.....	38
c. Rôles des hormones.....	39
1. Sur l'ovaire : le cycle ovarien.....	39
2. Sur l'utérus : le cycle utérin.....	40
B. Mécanisme d'action.....	42
a. Pharmacodynamie des molécules œstrogéniques.....	42
b. Pharmacodynamie des molécules progestatives.....	43
c. Simulation d'un état de grossesse.....	43
d. Indice de Pearl.....	43
3. Analyse de l'information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative entre 1967 et 2017.....	45
A. Analyse chronologique.....	45
a. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1977.....	45
b. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1987.....	53
c. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1997.....	62
d. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 2007.....	78
e. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 2017.....	98
B. Tableau de synthèse.....	127
Conclusion.....	132
Bibliographie.....	133

Introduction

La contraception orale œstroprogestative ou contraception orale combinée (COC) désigne le mode de contraception qui consiste à prendre quotidiennement et de manière cyclique chez la femme un comprimé contenant des hormones à visée œstrogénique et des hormones à visée progestative. Un intervalle de quelques jours sans prise d'hormones peut intervenir à la fin du cycle de prise de comprimés. Cela peut prendre la forme d'une prise de comprimés placebo.

Cette méthode de contraception n'est pas dénuée de risques pour la patiente. Nous allons nous intéresser à ces risques en analysant l'information scientifique sur le sujet, et plus particulièrement ce qui est publié dans le dictionnaire Vidal, une référence notable en matière d'information sur les médicaments en France, à disposition des professionnels de santé.

L'information du dictionnaire Vidal est aujourd'hui principalement élaborée à partir du document de synthèse fourni par le laboratoire pharmaceutique qui commercialise un médicament : le résumé des caractéristiques du produit (RCP)¹. Le RCP compile lui même les résultats des études qui ont été réalisées sur le médicament ainsi que les recommandations officielles en vigueur. Cela n'a pas toujours été le cas, et c'est grâce à Simone Veil, alors ministre de la Santé, que l'information du Vidal a gagné en fiabilité à la fin des années 1970². D'un point de vue juridique, les monographies du Vidal ont une valeur forte comme source documentaire en cas de litige.

Notre étude s'étendra sur les 50 dernières années, soit depuis la légalisation de la contraception en France en 1967 par la loi Neuwirth³, jusqu'en 2017. Nous commencerons par exposer la méthodologie utilisée dans ce travail. Puis nous rappellerons la physiologie de la procréation, et comment la contraception œstroprogestative agit pour bloquer ce phénomène. Ensuite, l'analyse se fera par tranche de dix ans. Pour chaque période, il sera fait un bilan de l'information publiée dans le dictionnaire Vidal sur la contraception orale œstroprogestative, avec un focus sur les effets indésirables mentionnés.

1 Cf. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/#medicaments>, consulté le 02/02/2018

2 Cf. <http://www.atoute.org/n/article357.html>, consulté le 06/01/2018

3 Cf. http://www.assemblee-nationale.fr/13/evenements/1967_legalisation_pilule/1967_legalisation_pilule.pdf, consulté le 10/02/2018

1. Méthodologie

A. But et moyens

La visée de ce travail est d'étudier l'évolution décennale de l'information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative entre 1967 et 2017.

La méthodologie est basée sur une analyse qualitative de l'information médicale contenue dans les dictionnaires Vidal des années 1977, 1987, 1997, 2007 et 2017.

Les spécialités incluses dans notre étude sont celles qui ont comme indication « contraception », qui contiennent deux molécules : une molécule à visée œstrogénique et une molécule à visée progestative, et qui sont administrées par voie orale.

B. Outils et méthode

Les outils utilisés sont : les dictionnaires Vidal des années 1977, 1987, 1997, 2007 et 2017 ; un logiciel à la disposition des salariés de Vidal, « Vidal archives », qui référence toutes les monographies des dictionnaires Vidal entre les années 1975 et 2004. En effet, se procurer les dictionnaires Vidal de 2007 et 2017 est facile. En revanche, cela est plus complexe concernant les années 1977, 1987 et 1997. Cependant, toutes les éditions des dictionnaires sont conservées chez Vidal dans une bibliothèque, depuis la première édition de 1914. Il est impossible d'emprunter un de ces dictionnaires, mais une consultation sur place est envisageable. Cela a permis d'obtenir la liste des COC pour une année donnée. Par la suite, à partir de ces listes, l'accès aux monographies a été possible grâce au logiciel « Vidal archives ».

Rechercher

Par Nom : Partie du mot
Par Composition : Partie du mot
Par Laboratoire : Partie du mot

Année(s)

Entre : et ou uniquement l'année :

www.vidal.fr - www.vidalpro.net - www.vidalip.net - www.vidalcm.net - www.vidalpda.com | Mentions légales | © VIDAL 2005

Capture d'écran de l'interface de recherche du logiciel « Vidal archives »

Pour l'année 1977, il n'y a pas de classification thérapeutique en début de dictionnaire. Cela paraît d'autant plus étrange que cette classification par action thérapeutique, baptisée « pages jaunes » dans le Vidal, apparaît en 1976 et 1978. Pour pallier à cette difficulté, la solution a été de chercher sur « Vidal archives » toutes les monographies de l'année 1977 contenant dans leur composition moléculaire le mot tronqué « stradiol ». En effet, une recherche préalable sur les deux années adjacentes, 1976 et 1978, a montré que l'œstrogène de synthèse utilisé dans les médicaments faisant l'objet de notre étude était systématiquement de l'éthinylœstradiol. De plus, pour toutes les autres années étudiées, l'œstrogène de synthèse est dans tous les cas de l'éthinylœstradiol, excepté en 2017 pour Qlaira et Zoely, où il s'agit respectivement de l'œstradiol valérate et de l'œstradiol hémihydrate. Le mot tronqué « stradiol » permet donc d'obtenir toutes les monographies de COC puisqu'il permet de repérer les mots « œstradiol » et « éthinylœstradiol ». De plus, il permet de ne pas tenir compte de la double orthographe possible des mots œstradiol/estradiol et éthinylœstradiol/éthinylestadiol avec le symbole « œ » qui aurait pu créer un biais dans la recherche. Le résultat de la recherche pour l'année 1977 a été de 42 monographies. Seules 15 d'entre elles avaient pour indication la contraception. Ce chiffre paraît concordant avec ceux des deux années adjacentes. En effet, il est fait mention de 13 COC dans le Vidal de 1976. L'année suivante, en 1977, il y en a 15. Les deux nouveaux sont Adepal et Physiostat. En 1978, on en comptabilise 16, avec l'apparition de Miniphase.

Rechercher

Par Nom : Partie du mot

Par Composition : Partie du mot

Par Laboratoire : Partie du mot

Année(s)

Entre : et ou uniquement l'année :

Capture d'écran de la recherche des monographies contenant dans leur composition le mot tronqué « stradiol » en 1977 sur « Vidal archives »

Rechercher [Composition : stradiol] dans l'année 1977 - 42 monographies trouvées

7 occurrences trouvées dans la composition

1	d'cestradiol	1977
2	d'estradiol	1977
3	d'éthinyl-estradiol	1977
4	d'Estradiol	1977
5	Éthinyl-Cestradiol	1977
6	éthinyloestradiol	1977
7	oestradiol	1977

Capture d'écran des résultats de la recherche des monographies contenant dans leur composition le mot tronqué « stradiol » en 1977 sur « Vidal archives »

7 occurrences trouvées dans la composition

1	d'cestradiol	1977
2	d'estradiol	1977
3	d'éthinyl-estradiol	1977
<i>7 spécialités trouvées pour cette occurrence du mot dans la composition</i>		
1	ADEPAL	1977
2	GYNOSTAT	1977
3	LUTOGYNOESTRYL-FORT	1977
4	MINIDRIL	1977
5	PHYSIOSTAT	1977
6	PLANOR	1977
7	STÉDIRIL	1977
		1
4	d'Estradiol	1977
5	Éthinyl-Cestradiol	1977
6	éthinyl-oestradiol	1977
7	oestradiol	1977

Capture d'écran d'un exemple de déploiement dans les résultats de la recherche des monographies contenant dans leur composition le mot tronqué « stradiol » en 1977 sur « Vidal archives »

L'outil d'analyse des données recueillies dans les cinq dictionnaires Vidal est un tableau qui recense les risques (voir Tableau de synthèse final). Le tableau contient 11 colonnes. La première colonne liste les risques liés aux médicaments. Les colonnes 2 et 3 correspondent à l'année 1977, les colonnes 4 et 5 à l'année 1987, les colonnes 6 et 7 à l'année 1997, les colonnes 8 et 9 à l'année 2007 et les colonnes 10 et 11 à l'année 2017.

Pour chaque année analysée, la première colonne indique le nombre de COC pour lesquels le risque correspondant est mentionné dans la monographie. La deuxième colonne est consacrée à la fréquence en pourcentage de mention du risque.

Ce tableau est élaboré à partir de la rubrique « Effets indésirables » des monographies de COC.

A titre d'exemple, voici la trame du tableau d'analyse.

	1977 (15)		1987 (17)		1997 (24)		2007 (32)		2017 (25)	
Embolie pulmonaire	3	20,00%								
Migraine	5	33,33%								

Si on considère cet exemple, dans le dictionnaire Vidal de 1977, il y a 15 spécialités qui ont pour indication « contraception », qui contiennent deux molécules : une molécule à visée œstrogénique et une molécule à visée progestative, et qui sont administrées par voie orale. Pour trois d'entre elles, soit 20,00 % des COC de 1977, un risque d'embolie pulmonaire est mentionné. Cinq d'entre elles, soit 33,33 %, font allusion à un risque de migraine.

Par ailleurs, pour chacune des cinq années analysées, un tableau présente l'ensemble des COC du dictionnaire Vidal de cette année-là, avec leur composition. Il est précisé le nombre de COC, comment est structurée leur monographie, leur classification au sein du dictionnaire Vidal, les molécules actives qu'ils contiennent ainsi que leurs dosages. Pour les médicaments biphasés ou triphasés, les dosages successifs sont séparés par une barre oblique « / ». Dans un souci de simplification, les comprimés placebo ne sont pas pris en compte dans les pilules continues.

Ensuite, un résumé écrit des principales informations émanant des monographies de l'année concernée est rédigé.

Enfin, un tableau résumant le profil de risque des COC est présenté. Ce tableau est élaboré à partir de la rubrique mentionnant les effets indésirables du médicament.

2. La contraception orale œstroprogestative

A. Quelques rappels de physiologie

a. Le cycle menstruel

De la puberté à la ménopause, les organes génitaux féminins connaissent un cycle d'environ 28 jours ponctué par les menstruations et orchestré par les fluctuations hormonales. Au cours de chaque cycle, le corps de la femme se prépare à une éventuelle fécondation et à l'accueil d'un hypothétique futur embryon. Le premier jour des menstruations correspond au premier jour du cycle. Au 14^{ème} jour a lieu l'ovulation. Les 14 premiers jours précédant l'ovulation sont appelés la phase folliculaire. Les 14 derniers jours du cycle sont appelés la phase lutéale. De nombreux phénomènes physiologiques s'enchaînent au cours de ce cycle. Les symptômes les plus visibles sont : la variation des pertes gynécologiques (menstruations puis pertes blanches de glaire cervicale) et la variation de la température corporelle, plus basse en phase folliculaire qu'en phase lutéale. Nous allons en premier lieu nous intéresser à ce qu'il se passe au niveau hormonal. Puis nous verrons comment se déroule le cycle au niveau des organes génitaux féminins.

b. Biochimie du cycle menstruel : les boucles hormonales

1. Hormones hypothalamique et hypophysaires

A. L'hormone hypothalamique : la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

La GnRH, appelée également Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH), ou en français hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires est une neurohormone synthétisée par des neurones situés dans l'hypothalamus, glande située à la base du cerveau. Aussi connue sous le nom de gonadoréline, gonadolibérine ou lulibérine, il s'agit d'une hormone peptidique constituée d'un enchaînement de dix acides aminés. Elle est sécrétée de manière pulsatile environ toutes les heures dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire, ensemble de veines qui font le lien entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Elle entraîne la sécrétion de deux hormones par l'antéhypophyse : la Follicle Stimulating Hormone (FSH) et la Luteinizing Hormone (LH).

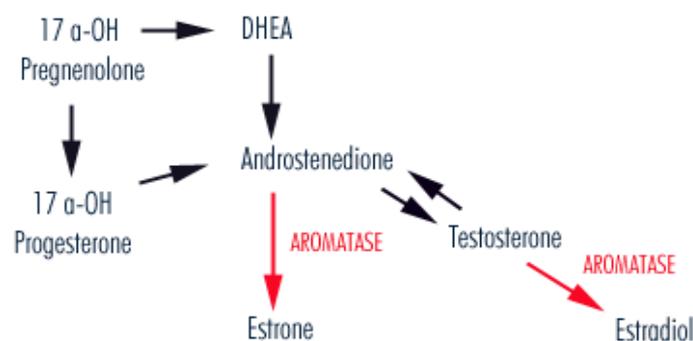
B. Les hormones hypophysaires à effets sexuels ou gonadotrophines : Follicle Stimulating Hormone (FSH) et Luteinizing Hormone (LH)

Les gonadotrophines sont des glycoprotéines synthétisées par les cellules glandulaires de l'antéhypophyse. Leur sécrétion, déclenchée par la sécrétion de GnRH, est également pulsatile. Cependant, chez la femme, les taux de FSH et de LH varient au cours du cycle menstruel. Ces taux sont assez stables au cours du cycle mais ils connaissent un pic en milieu de cycle. Le pic de LH est plus élevé que celui de FSH. Les gonadotrophines activent la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles par les ovaires. La FSH active la sécrétion d'œstrogènes tandis que la LH stimule la sécrétion d'androgènes et plus particulièrement de progestérone.

2. Hormones ovariennes

Les hormones produites par les ovaires sont des hormones stéroïdes lipophiles dérivées de la molécule de prégnénolone, elle-même issue du cholestérol. Leur structure de base est appelée noyau stéroïdien.

Les hormones sexuelles féminines intervenant dans le cycle menstruel sont de deux types : les œstrogènes et la progestérone. Le schéma suivant montre les différentes voies de synthèse de ces hormones.



Voie de synthèse des hormones stéroïdes sexuelles⁴

Comme toutes les hormones lipophiles, elles passent librement les membranes cellulaires et agissent par le biais d'un récepteur hormonal intracellulaire. Ces récepteurs sont présents en nombre important dans les cellules des organes génitaux féminins (seins, ovaires et utérus). Le complexe hormone-récepteur migre ensuite dans le noyau cellulaire et agit sur des zones spécifiques de l'ADN

⁴ D'après <https://www.abovie.com/Articles/PeterDadamo/Aromatase.htm>, consulté le 17/02/2018

où il active ou inhibe la sécrétion de protéines. Ce phénomène est responsable des effets hormonaux des stéroïdes sexuels.

Nous allons présenter les différents œstrogènes naturels et la progestérone.

A. Œstrogènes

Il existe trois œstrogènes naturels : l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol. Leur rôle dans le cycle menstruel est de favoriser la prolifération de l'endomètre au cours de la phase folliculaire.

Le premier s'appelle œstrone ou estrone (E1). Sa sécrétion est assurée par l'ovaire et le tissu adipeux. Son potentiel œstrogénique est moins élevé que l'œstradiol.

Le deuxième s'appelle œstradiol ou estradiol (E2). Aussi connu sous le nom de 17- β -œstradiol, il s'agit de l'œstrogène de référence. Sa sécrétion est assurée principalement par les ovaires. Des trois œstrogènes naturels, c'est la molécule à plus fort potentiel œstrogénique. Elle favorise la croissance cellulaire. Son taux sanguin connaît une variation en fonction du moment du cycle : il est d'environ 50 pg/ml en phase folliculaire, marque un pic d'environ 300 pg/ml au moment de l'ovulation et retombe à une moyenne de 100 pg/ml en phase lutéale⁵.

Le troisième s'appelle œstriol ou estriol (E3). Il s'agit d'un métabolite des deux autres œstrogènes. Son potentiel œstrogénique est le moins élevé des trois molécules d'œstrogènes. Son taux sanguin reste relativement stable au cours du cycle menstruel, excepté au moment de l'ovulation où il connaît un pic de petite ampleur.

B. Progestérone

Du latin pro, « pour » et gestare, « engendrer »⁶, la progestérone est l'hormone qui prépare le corps féminin à la nidation d'un éventuel futur embryon. Elle favorise l'activité sécrétoire de l'endomètre au cours de la phase lutéale du cycle. S'il y a fécondation, elle donne le signal de suspendre le cycle menstruel (notamment l'ovulation) et permet le maintien de la grossesse. Elle est synthétisée par l'ovaire, plus précisément par le corps jaune au cours de la phase lutéale. A partir de l'ovulation, le

5 D'après le livre « La pilule contraceptive », Professeur Henri Joyeux et Dominique Vialard (2013)

6 D'après le livre « La pilule contraceptive », Professeur Henri Joyeux et Dominique Vialard (2013)

corps jaune synthétise de la progestérone à raison de 4 à 28 mg par jour⁷. Ce taux augmente pendant quelques jours à partir du quatorzième jour du cycle, marque un pic en milieu de phase lutéale puis diminue pour retomber à un taux basal en fin de cycle s'il n'y a pas fécondation. S'il y a fécondation, le taux de progestérone continue d'augmenter, synthétisée par les ovaires puis par le placenta qui prend le relais à partir de la fin du deuxième mois de grossesse.

Elle est également sécrétée à moindre échelle par les glandes surrénales pour servir de précurseurs aux autres hormones stéroïdes (notamment aux corticostéroïdes) ainsi que par les cellules nerveuses de Schwann présentes dans le système nerveux central et périphérique en vue de la fabrication de la gaine de myéline.

3. Interactions hormonales

A. Effet de cascade

La sécrétion de GnRH par l'hypothalamus entraîne la sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse. Cet enchaînement fait intervenir le calcium et la calmoduline⁸. Les gonadotrophines activent à leur tour la production des hormones stéroïdes sexuelles au niveau des gonades par la voie des protéines G et de l'adénylcyclase⁹. Elles agissent en stimulant la réaction qui transforme le cholestérol en prégnénolone, précurseur des hormones stéroïdes¹⁰. La FSH stimule la production d'œstrogènes. La LH active la sécrétion d'androgènes, plus particulièrement de progestérone.

Sous l'action de la LH, les cellules situées dans la thèque interne de l'ovaire vont synthétiser des androgènes qui se transformeront en œstrogènes sous l'action de l'aromatase, une enzyme produite par les cellules folliculaires de l'ovaire et dont la sécrétion est activée par la FSH.¹¹

B. Rétrocontrôle

Il existe un rétrocontrôle négatif des œstrogènes et de la progestérone sur le complexe hypothalamo-

7 D'après le livre « La pilule contraceptive », Professeur Henri Joyeux et Dominique Vialard (2013)

8 Cf. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormone-hypothalamique-gonadoreline/>, consulté le 16/02/2018

9 Cf. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormones-hypophysaires-gonadotrophines-fsh-lh-prolactine/>, consulté le 16/02/2018

10 Cf. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormones-hypophysaires-gonadotrophines-fsh-lh-prolactine/>, consulté le 16/02/2018

11 Cf. <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>, consulté le 16/02/2018

hypophysaire au cours de la phase folliculaire et de la phase lutéale lorsque leur concentration reste relativement faible.¹²

Les cellules folliculaires de l'ovaire synthétisent également de l'inhibine. Il s'agit d'une hormone polypeptidique exerçant un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH. Cette action est plus forte au cours de la seconde moitié de la phase pré-ovulatoire et pourrait être une des raisons de la diminution spontanée des follicules (voir plus loin : le cycle ovarien).¹³

Il existe également un rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur la sécrétion de LH. Pendant 48 heures avant l'ovulation, le taux d'œstradiol se maintient à un certain taux. Cela déclenche le pic de LH qui déclenche lui-même l'ovulation.¹⁴

La progestérone quant à elle bloque l'action des œstrogènes par deux moyens¹⁵. Le premier est de favoriser la transformation de l'œstradiol en œstrone puis celle de l'œstrone en œstriol, diminuant ainsi le potentiel œstrogénique des œstrogènes circulants. Le deuxième est de diminuer le taux de récepteurs d'œstrogènes, molécules indispensables à l'action des œstrogènes.

c. Rôles des hormones

Les ovaires produisent des œstrogènes et de la progestérone. Ces hormones jouent un rôle au niveau ovarien et utérin.

1. Sur l'ovaire : le cycle ovarien¹⁶

Depuis la vie fœtale, les ovocytes sont restés bloqués dans leur ovogenèse au stade prophase de la première méiose. Au cours du cycle ovarien, l'ovogenèse restée en suspens depuis des années reprend son cours dans un des deux ovaires.

Les fonctions ovariennes endocrine et exocrine ont comme support anatomique le follicule ovarien. Ce dernier subit des changements au cours du cycle. Chaque follicule renferme un ovocyte. Les

12 Cf. https://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulyce/regul_physio/repro.htm, consulté le 30/11/2018

13 Cf. <http://www.engof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>, consulté le 16/02/2018

14 Cf. <http://www.engof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>, consulté le 16/02/2018

15 D'après le livre « La pilule contraceptive », Professeur Henri Joyeux et Dominique Vialard (2013)

16 Pour cette partie, sources utilisées : <http://www.engof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>, consulté le 16/02/2018 et cours d'Embryologie de PACES, Aix-Marseille Université (2010/2011)

follicules sont situés dans le stroma cortical. On distingue les follicules évolutifs et les follicules involutifs.

Les follicules évolutifs sont aussi appelés gamétogènes. A chaque cycle, un seul d'entre eux arrivera à maturité et pondra un ovocyte mûr. Il grossit progressivement et passe par différents stades de maturation. Il s'agit d'abord d'un follicule primordial, puis d'un follicule primaire, puis d'un follicule secondaire, puis d'un follicule tertiaire (préantral puis cavitaire) et enfin d'un follicule mûr ou follicule de De Graaf. Le follicule dominant comporte plus de récepteurs de la FSH que les autres. Il est donc le seul à poursuivre sa maturation et devient le follicule de De Graaf. Dans le même temps, l'ovocyte présent dans ce follicule augmente en taille et poursuit sa maturation.

Les follicules involutifs quant à eux dégénèrent.

Au quatorzième jour du cycle environ, le follicule éclate et libère l'ovocyte qui a achevé sa maturation : l'ovule. L'ovule quitte l'ovaire et se dirige vers l'utérus en passant par la trompe de Fallope correspondante.

Le follicule de De Graaf s'affaisse puis fabrique un pigment légèrement jaune, la lutéine. Il se transforme alors en follicule déhiscent puis en corps jaune.

S'il y a fécondation par un spermatozoïde dans la trompe, l'œuf migre et s'implante dans l'utérus. Il envoie alors un signal hormonal au corps jaune, qui en réponse synthétise des hormones afin d'empêcher la survenue des menstruations.

S'il n'y a pas fécondation ni implantation, le corps jaune entre dans un processus de dégénérescence qui va durer 14 jours après l'ovulation. Au vingt-huitième jour, il se transforme en corpus albicans ou corps blanc, prend une forme de cicatrice et perd sa fonction endocrine.

2. Sur l'utérus : le cycle utérin¹⁷

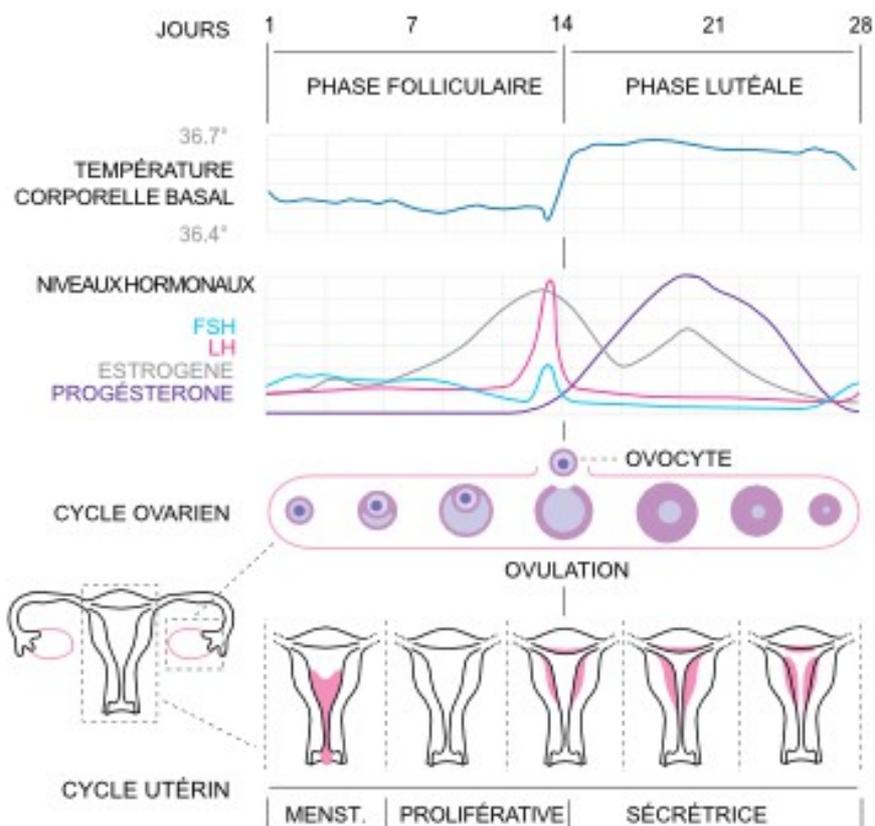
Au niveau de l'utérus, il se produit deux modifications notables au cours du cycle menstruel : l'épaississement de la muqueuse utérine et le changement de composition de la glaire cervicale.

17 Pour cette partie, sources utilisées : <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/299-cycle-uterin>, consulté le 16/02/2018, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cycle-menstruel/4-etage-uterin/>, consulté le 28/11/2018 et cours d'Embryologie de PACES, Aix-Marseille Université (2010/2011)

En ce qui concerne la muqueuse utérine, on distingue trois phases : les menstruations, la phase proliférative avant l'ovulation et la phase sécrétoire après l'ovulation. En début de cycle menstruel, la chute des taux d'hormones sexuelles entraîne les menstruations, correspondant à une desquamation de la muqueuse utérine formée au cycle précédent. Durant la phase proliférative, sous l'effet des œstrogènes, les cellules de l'endomètre se multiplient. La muqueuse utérine devient plus épaisse. Il apparaît des tubes glandulaires et des vaisseaux capillaires. De plus, les œstrogènes stimulent l'apparition de récepteurs à la progestérone sur les cellules de l'endomètre, les préparant ainsi à la dernière phase. Durant la phase sécrétoire, sous l'effet de la progestérone, la multiplication cellulaire cesse, des sécrétions apparaissent dans les cellules glandulaires, un tissu appelé œdème du stroma se forme sous l'endomètre et le réseau vasculaire se modifie.

En ce qui concerne la glaire cervicale, on distingue trois phases : la phase pré-ovulatoire, la phase ovulatoire et la phase post-ovulatoire. La glaire cervicale est fabriquée par les cellules glandulaires du col de l'utérus. En début de phase pré-ovulatoire, il y a peu de glaire cervicale. Puis sa quantité augmente durant cette phase et elle devient de plus en plus filante sous l'influence des œstrogènes. En phase ovulatoire, sa filance est à son maximum. Elle est riche en eau et donc très limpide. Son pH est alcalin. Ces conditions sont favorables à la survie et au franchissement du col de l'utérus par les spermatozoïdes. En phase post-ovulatoire, sous l'influence de la progestérone, la glaire cervicale coagule et forme une barrière physique et biochimique qui empêche le passage des spermatozoïdes.

Pour conclure cette partie, le schéma suivant récapitule les variations que connaît le corps de la femme au cours d'un cycle menstruel de 28 jours. Le premier graphique représente la variation de la température corporelle. Le second représente les variations des hormones hypophysaires et ovariennes. Enfin, les deux derniers schémas représentent les effets de la variation des taux d'hormones féminines sur le cycle ovarien et le cycle utérin.



Le cycle menstruel¹⁸

B. Mécanisme d'action

a. Pharmacodynamie des molécules œstrogéniques

D'après le dictionnaire médicale de l'Académie de Médecine en ligne, version 2016-1, « *les principaux effets des hormones œstrogènes sont la stimulation de la croissance des organes génitaux féminins et des glandes mammaires, la kératinisation de la muqueuse vaginale, la prolifération de la muqueuse utérine, la stimulation des sécrétions vaginales. Elles ont aussi une action sur le métabolisme des protéines et des lipides.* »¹⁹

¹⁸ D'après <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/296-le-cycle>, consulté le 16/02/2018

¹⁹ Cf. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>, consulté le 11/06/2018

b. Pharmacodynamie des molécules progestatives

D'après le dictionnaire médicale de l'Académie de Médecine en ligne, version 2016-1, un progestatif est une molécule naturelle ou de synthèse qui agit de manière analogue à la progestérone. De plus, toujours d'après la même source, l'action de la progestérone « *s'exerce sur l'utérus préparé par l'action des œstrogènes : formation de la dentelle utérine, nidation de l'œuf, maintien de la gestation.* »²⁰

c. Simulation d'un état de grossesse

La contraception hormonale agit en délivrant des doses d'hormones qui miment un état de grossesse. En effet, au cours de la grossesse, le taux de progestérone augmente, sécrétée par le corps jaune, puis par le placenta qui prend le relais à la fin du deuxième mois de grossesse. La progestérone envoie au corps le message de bloquer le cycle menstruel et l'ovulation car une grossesse est en cours. C'est à partir de cette observation que les premiers scientifiques travaillant sur le sujet ont eu l'idée de concevoir un médicament qui imiterait l'état dans lequel se trouve la femme lorsqu'elle est enceinte.

C'est ce que déclare la Docteure Ellen Grant dans son livre « Amère pilule », publié en 1988. Cette gynécologue, qui a participé aux premiers essais cliniques de la contraception hormonale en Grande-Bretagne dans les années 1960, explique : « *Les taux d'hormones continuent à s'élever durant la grossesse et, du fait de leur taux élevé dans le corps, le cerveau cesse de sécréter les hormones stimulant l'ovulation. C'est cette action que les hormones synthétiques imitent, trompant continuellement le cerveau en lui passant une information de grossesse.* »²¹ Quelques lignes plus loin, elle poursuit : « *La pilule réalise une castration médicale. Les cycles menstruels normaux et la production normale d'hormones cessent.* »²²

d. Indice de Pearl

L'indice de Pearl est un indicateur qui évalue l'efficacité d'une méthode de contraception. Cet indice doit son nom au biologiste américain Raymond Pearl (1879-1940). Si l'on se réfère au

20 Cf. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>, consulté le 11/06/2018

21 D'après le livre « Amère pilule », Docteure Ellen Grant (1988)

22 D'après le livre « Amère pilule », Docteure Ellen Grant (1988)

dictionnaire médicale de l'Académie de Médecine en ligne, version 2016-1, l'indice de Pearl est un « *Indice donnant une évaluation objective standardisée de l'efficacité d'une méthode de contraception. Il exprime le taux de grossesses constatées (R) calculé pour 100 années d'exposition par rapport au risque de grossesse selon la formule :*

$$R = \text{nombre de grossesses constatées} \times 1200 / \text{nombre de mois d'exposition.}$$

*Le nombre de mois d'exposition représente le nombre de cycles théoriquement espérés. »*²³

Selon les données de l'OMS 2011, la contraception orale œstroprogestative a un indice de Pearl de 0,3²⁴. Ce qui signifie que pour 100 femmes sous COC suivies sur une durée d'un an, seulement 0,3 grossesse serait théoriquement constatée dans le cas d'une prise correcte et régulière. Ce chiffre est à mettre en relation avec l'efficacité de la contraception orale œstroprogestative dans la pratique courante, qui est de 8²⁵, également selon les données OMS 2011. Ce qui signifie que pour 100 femmes sous COC suivies sur une durée d'un an, 8 grossesses sont réellement constatées. Ce taux d'échec peut être dû à différentes causes : oubli d'un ou de plusieurs comprimés, troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements quelques heures après la prise d'un comprimé, interactions médicamenteuses abaissant le taux des hormones de synthèse circulantes, ou bien d'autres cas de mésusage.

23 Cf. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>, consulté le 11/06/2018

24 Données de l'OMS 2011, cf. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>, consulté le 11/06/2018

25 Données de l'OMS 2011, cf. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>, consulté le 11/06/2018

3. Analyse de l'information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative entre 1967 et 2017

A. Analyse chronologique

a. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1977

Dix ans après l'autorisation de la contraception en France, on dénombre 15 contraceptifs oraux œstroprogestatifs dans le dictionnaire Vidal.

Les rubriques des monographies de 1977 ne sont pas toutes les mêmes en termes de nombre ou d'intitulé. Celles que l'on retrouve le plus souvent sont les suivantes :

- « Forme et présentations » ;
- « Composition » ;
- « Propriétés » (qui correspond à des informations sur la pharmacodynamie du médicament) ;
- « Indications » ;
- « Contre-indications » ;
- « Précautions et Surveillance » ;
- « Actions indésirables » ;
- « Posologie et mode d'emploi ».

Dans une seule monographie, celle d'Ovulène 50, on retrouve la rubrique « Sort du médicament », qui correspond à des informations sur la pharmacocinétique du médicament.

Dans une seule monographie, celle de Rélovis, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui correspond à des informations sur les symptômes de surdosage.

Étant donné qu'il n'y a pas de classification dans le dictionnaire Vidal de 1977, le tableau de classement suivant est établi par ordre alphabétique. On ne tiendra pas compte des comprimés placebo pour Gynostat.

Numéro	Nom de marque	Molécule œstrogénique	Dose molécule œstrogénique	Molécule progestative	Dose molécule progestative
1	Adepal	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Lévonorgestrel	150/200 µg
2	Anovlar	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	4 mg
3	Gynophase	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1/2 mg
4	Gynostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1,5 mg
5	Gynovlane	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	2 mg
6	Milli Anovlar	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1 mg
7	Minidril	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
8	Ovanon	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/2,5 mg
9	Ovariostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	2,5 mg
10	Ovulène 50	Ethinylœstradiol	50 µg	Éthinodiol	1 mg
11	Physiostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/1 mg
12	Planor	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestriénone	2 mg
13	Rélovis	Ethinylœstradiol	50 µg	Quingestanol	150 µg
14	Stédiril	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestrel	500 µg
15	Trentovlane	Ethinylœstradiol	30 µg	Noréthistérone	1 mg

On observe que le dosage d'éthinylœstradiol est de 50 µg pour 80 % des contraceptifs du tableau. Les dosages de progestatifs sont très élevés, allant jusqu'à 4 mg pour Anovlar.

Concernant le Gynostat, deux molécules supplémentaires entrent dans sa composition : la trioxyéthylrutine (à raison de 10 mg), qui est une substance vasculotrope, et le trithioparaméthoxyphénylpropène (à raison de 5 mg), qui est un cholérétique soufré.

Les contraceptifs de 1977 sont de deux sortes : soit monophasiques, soit biphasiques. Les monophasiques ne contiennent qu'un seul dosage de comprimé par plaquette. Les biphasiques contiennent deux dosages différents de comprimés par plaquette.

Dans les monographies, on observe des doses par conditionnement, c'est-à-dire par plaquette ou par trois plaquettes. Ce qui fait sens afin de connaître la dose d'hormones ingérée en un mois ou en trois mois. Cependant, on trouve aussi des doses d'hormones par comprimé. C'est-à-dire une dose en mg qui confond la quantité de molécules à visée œstrogénique avec celle de molécules à visée progestative, ce dont on ne comprend pas bien l'intérêt.

Propriétés

Les propriétés pharmacodynamiques sont synthétisées à l'extrême en deux idées : blocage de l'ovulation et inhibition de la fonction ovarienne. Parfois même, le paragraphe « Propriétés » est constitué de seulement trois mots : « *inhibition hormonale de l'ovaire.* »²⁶ C'est le cas pour Anovlar, Gynovlane, et Milli Anovlar. Dans la monographie de Trentovlane, la rubrique « Propriétés » est absente. On retrouve dans la monographie d'Ovulène 50 un texte plus précis, qui fait mention du rôle des gonadostimulines hypophysaires dans l'inhibition de l'ovulation, de la modification de l'endomètre rendant impossible la nidation et de la modification de la glaire cervicale empêchant la pénétration des spermatozoïdes.

Dans certaines monographies, il est fait mention de données dont la pertinence scientifique peut aujourd'hui être remise en question : « *Adepal réduit l'incidence des effets secondaires attribués à l'excès d'imprégnation hormonale estrogénique ou progestative et permet, grâce à sa conception calquée sur la physiologie du cycle menstruel, d'éviter le plus souvent la survenue de petits saignements observés parfois pendant la prise d'estro-progestatifs mini-dosés.* »²⁷ ; « *Le Gynostat est composé d'une association œstro-progestative à dosage faible et équilibré.* »²⁸ ; « *Minidril ne contient que 30 mcg d'éthinylestradiol (œstrogène) et 150 mcg de d-norgestrel (progestatif) par comprimé ; il économise les processus métaboliques de dégradation des stéroïdes et minimise les modifications biologiques inhérentes à l'administration d'estrogène (propriétés anti-estrogéniques du d-norgestrel).* »²⁹ ; « *Suit au plus près le rythme ovarien. Réversibilité immédiate dès l'arrêt du traitement dans la plupart des cas. Tolérance générale bonne : absence de prise de poids, libido conservée, saignement de type menstruel régulier, respect de l'endomètre.* »³⁰ ; « *Le rythme Physiostat, qui reproduit au plus près le profil du rythme ovarien, et la réduction importante de la charge hormonale, expliquent l'acceptabilité du produit, dans la plupart des cas : pratiquement pas d'hémorragies intercurrentes malgré des doses d'hormones les plus faibles possibles, hémorragies de privation constantes et régulières, muqueuse endométriale respectée, bonne réversibilité, libido conservée, absence de prise de poids. L'acceptabilité de Physiostat justifie, d'après l'ensemble des travaux, son taux de continuation de 95 %.* »³¹ ; « *Estro-progestatif faiblement dosé, à climat mixte, Stédiril assure un bon contrôle de la régularité des hémorragies cycliques et évite les effets attribués à la prédominance de l'estrogène ou du progestatif.* »³²

26 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie d'Anovlar, paragraphe « Propriétés », page 113

27 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie d'Adepal, paragraphe « Propriétés », page 37

28 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Gynostat, paragraphe « Propriétés », page 830

29 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Minidril, paragraphe « Propriétés », page 1150

30 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie d'Ovanon, paragraphe « Propriétés », page 1320

31 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Physiostat, paragraphe « Propriétés », page 1403

32 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Stédiril, paragraphe « Propriétés », page 1704

Ces données relèvent parfois plus du message publicitaire que de l'information médicale. En effet, la promotion d'un dosage faible en hormones pour les COC de 1977 paraît critiquable 40 ans plus tard alors qu'on a mis au point depuis des contraceptifs hormonaux beaucoup moins dosés. Il en est de même pour la notion de « *dosage [...] équilibré* »³³ qui éviterait les problèmes dus aux excès d'œstrogènes ou de progestérone. Un autre message qui paraît contestable est de vanter le fait que le médicament suive au plus près le rythme naturel de la femme alors même qu'on parle d'une association d'hormones qui bloquent le cycle ovarien. Promouvoir l'absence d'effets secondaires paraît également inapproprié avec 40 ans de recul quand on sait tous les effets indésirables des COC connus aujourd'hui. Ces effets indésirables habituellement attendus lors de la prise d'hormones contraceptives n'ont probablement pas tous été observés en 1977 car on n'a pas testé les molécules sur des échantillons suffisamment importants pour les voir apparaître. Enfin, le fait de formuler l'idée positive « *réversibilité immédiate dès l'arrêt du traitement dans la plupart des cas* »³⁴ au lieu de la formuler de manière négative, par exemple en écrivant « la réversibilité du traitement n'est pas immédiate dans certains cas » permet également d'orienter le lecteur, en véhiculant une image positive du médicament.

Indications

Les indications sont souvent multiples, excepté pour Ovulène 50 et Trentovlane. En plus de la contraception, les indications peuvent être les troubles liés à l'ovulation, la dysménorrhée essentielle, les algies ovariennes rythmées par le cycle, l'endométriose, la dystrophie ovarienne polykystique (ovarite sclérokystique), les mastodynies, certains troubles menstruels tels que les méno-métrorragies fonctionnelles, la spanioménorrhée, la polyménorrhée, et même la stérilité pour Planor. Pour cette dernière indication, il est précisé qu'il s'agit d'un traitement par effet rebond. Sachant que des aménorrhées avec anovulation sont un des effets indésirables de tous les COC de 1977, cette affirmation paraît incohérente.

Contre-indications

Les contre-indications partagées par tous les COC de 1977 sont les antécédents cardiovasculaires thrombo-emboliques, les anomalies hépatiques ou le prurit lors d'une grossesse antérieure et les hyperlipidémies. Les cancers hormonaux dépendants du sein et des organes génitaux ainsi que les anomalies hépatiques graves ne sont pas mentionnés dans toutes les monographies. De même pour l'obésité ou l'état de grossesse. L'allaitement est contre-indiqué uniquement pour Ovulène 50. La

33 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Gynostat, paragraphe « Propriétés », page 830

34 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie d'Ovanon, paragraphe « Propriétés », page 1320

monographie du Rélovis est plus restrictive que les autres. En effet, il est contre-indiqué chez toute personne ayant ou ayant eu une tumeur maligne et en cas d'adénome hypophysaire.

Précautions et Surveillance

La rubrique « Précautions et Surveillance » est totalement absente dans 6 monographies. Dans cette rubrique, il est principalement fait mention des surveillances à faire en cas de prise de COC. Il s'agit de surveiller le métabolisme des glucides, des lipides, les fonctions hépatiques, la pression artérielle, l'hémostase et la thrombogénèse. Dans la monographie de Rélovis, il est écrit qu'il faut surveiller l'existence d'un fibrome avant de commencer le traitement, puis régulièrement par la suite. Dans celle de Trentovlane, il est écrit qu'il faut surveiller le tractus génital, notamment la cytologie vaginale. Seules trois monographies donnent la liste de situations où il convient d'arrêter la prise du médicament. C'est le cas si surviennent des céphalées, des troubles oculaires ou une hypertension artérielle. Il est également fait mention dans ces trois monographies de terrains qui nécessitent une surveillance particulière des patientes. Ces terrains sont : l'épilepsie, les migraines, l'asthme, les affections cardiaque et rénale, le fibrome utérin, la dépression et les anomalies du métabolisme glucidique.

Les monographies de 1977 sont hétérogènes et assez succinctes. Il n'est fait référence à aucune étude clinique menée sur les médicaments en question. Les monographies manquent de rigueur, donnent des informations qui peuvent être très différentes d'un médicament à l'autre. Seule la monographie d'Ovulène 50 fait mention de l'absence d'efficacité contraceptive durant les 7 premiers jours de traitement. Deux monographies seulement, celles d'Ovulène 50 et Rélovis, informent sur la conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés. La conduite à tenir pour Rélovis est de prendre deux comprimés le lendemain de l'oubli. Sa monographie est peu précise à ce sujet et n'évoque pas clairement le risque d'échec de la méthode dans ce cas. Seule la monographie d'Ovulène 50 donne des informations claires et précises qui permettent d'éviter le risque de grossesse en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés. Ovariostat évoque le risque d'oubli. Cependant, il est écrit que grâce à l'effet retard de son progestatif, il y a moins de risque d'échec de traitement. Le comportement à adopter dans ce cas n'est pas clairement précisé. Aucune monographie n'indique la conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux, tels que des vomissements après la prise du comprimé. Il est simplement fait mention de cette idée dans les monographies d'Adepal, Minidril et Stédiril : « *La survenue de troubles digestifs intercurrents, vomissements, diarrhée, en interférant sur l'absorption digestive des contraceptifs oraux, est une*

cause d'échec dont il convient éventuellement de tenir compte. »³⁵ De même, le risque d'interactions médicamenteuses pouvant diminuer l'efficacité contraceptive n'est mis en évidence que dans quatre monographies. C'est le cas pour Adepal, Minidril, Rélovis et Stédiril. Les médicaments cités sont la rifampicine, les barbituriques et les antiépileptiques.

Posologie et mode d'emploi

En posologie, il est conseillé de commencer la pilule au plus tard le 5^{ème} jour du cycle pour une femme qui aurait des cycles d'environ 28 jours ou plus et le premier jour du cycle pour une femme qui aurait des cycles plus courts. Un arrêt entre deux plaquettes ou la prise de comprimés placebo est toujours préconisé hormis pour des indications autres que la contraception pour Planor et Stédiril. De même, dans ces deux monographies, il est conseillé de doubler la dose pour des indications autres que la contraception. Seule la monographie d'Ovulène 50 possède un texte assez conséquent et explicatif en rubrique « Posologie et mode d'emploi ». Elle donne des informations sur les possibilités de saignements intercurrents ou au contraire d'absence de saignement, et sur les cas où il vaut mieux s'assurer de l'absence de grossesse avant de continuer le traitement.

Sort du médicament

Dans une seule monographie, celle d'Ovulène 50, on retrouve la rubrique « Sort du médicament », qui correspond à des informations sur la pharmacocinétique du médicament. Concernant l'éthinylœstradiol, on apprend qu'il est éliminé entre 23 et 47 % par voie urinaire en 5 jours. On a également des informations sur sa demi-vie et sur son principal métabolite : le sulfate d'éthinylœstradiol. Concernant le progestatif, c'est-à-dire le diacétate d'éthinodiol, on peut lire des informations au sujet de la durée qu'il met pour atteindre sa concentration maximale dans le plasma, de sa demi-vie et de ses voies d'élimination : urinaire principalement et fécale.

Surdosage

Dans une seule monographie, celle de Rélovis, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui correspond à des informations sur les symptômes de surdosage. Ces symptômes sont : congestion mammaire, hémorragie et nausées. Ils sont provoqués en particulier par l'œstrogène de synthèse. La monographie est rassurante à ce sujet puisqu'il est écrit : « *un surdosage accidentel est sans gravité* »³⁶.

35 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie d'Adepal, paragraphe « Précautions et Surveillance », page 37

36 Cf. Dictionnaire Vidal de 1977, monographie de Rélovis, paragraphe « Surdosage », page 1539

Actions indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des COC de 1977. Les numéros de la première ligne de 1 à 15 font référence aux numéros attribués à chaque COC dans le tableau de classement des COC de 1977 (voir plus haut).

Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irréguliers	X						X						X	X	X
Aménorrhée	X						X		X				X	X	
Nausées	X						X							X	
Céphalée = Mal de tête	X	X	X		X	X	X						X	X	X
Vertiges	X						X							X	
Modification de l'appétit	X						X							X	
Modification du poids	X						X							X	
Troubles de l'humeur = Modification de l'humeur	X						X						X	X	
Modification de la libido	X						X						X	X	
Tension mammaire	X						X						X	X	
Jambes lourdes	X						X						X	X	
Acné	X	X	X		X	X	X							X	X
Éruptions	X						X						X	X	
Chloasma	X	X	X		X	X	X						X	X	X
Variation de la tension artérielle = Perturbation de la pression artérielle	X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accidents thrombo-emboliques	X						X		X					X	
Thrombophlébite des membres inférieurs	X						X							X	
Embolie pulmonaire	X						X							X	
Accident vasculaire cérébral	X						X							X	
Accident vasculaire oculaire	X						X							X	
Accident hépatique = Perturbation des fonctions hépatiques = Lésion hépatique	X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ictère cholestatique	X						X							X	
Tumeur hépatique bénigne	X						X							X	
Accident hémorragique abdominal	X						X							X	
Aménorrhée post-thérapeutique = Aménorrhée avec anovulation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Migraine		X	X		X	X									X
Dépression		X	X		X	X									X
Alopécie		X	X		X	X									X
Perturbation du métabolisme des glucides				X				X	X	X	X	X	X		
Perturbation du métabolisme des lipides				X				X	X	X	X	X	X		
Perturbation de l'hémostase				X				X	X	X	X	X	X		
Perturbation de la thrombogénèse				X				X	X	X	X	X	X		
Effets neurologiques				X				X	X	X	X	X			
Effets psychiatriques				X				X	X	X	X	X			
Effets dermatologiques = Trouble cutané				X				X	X	X	X	X			
Modification des seins										X					
Adénome hépatique										X					
Trouble oculaire												X			

On constate que 3 profils de risque se dessinent :

- Adepal (1), Minidril (7) et Stédiril (14) qui ont le profil de risque le plus lourd en termes de nombre d'effets indésirables ;
- Anovlar (2), Gynophase (3), Gynovlane (5), Milli Anovlar (6) et Trentovlane (15) qui ont le profil de risque le plus léger en termes de nombre d'effets indésirables ;

- Gynostat (4), Ovanon (8), Ovarostat (9), Ovulène 50 (10), Physiostat (11), Planor (12) et Rélovis (13) qui ont un profil de risque intermédiaire.

b. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1987

Vingt ans après l'autorisation de la contraception en France, on dénombre 17 contraceptifs oraux œstroprogestatifs dans le dictionnaire Vidal. C'est 2 de plus qu'en 1977.

Les rubriques des monographies de 1987 sont plus homogènes qu'en 1977. Elles ne changent quasiment pas d'une monographie à l'autre en termes de nombre ou d'intitulé. Celles qu'on retrouve systématiquement sont les suivantes :

- « Forme et présentations » ;
- « Composition » ;
- « Sort du médicament » (qui correspond à des informations sur la pharmacocinétique du médicament) ;
- « Propriétés » (qui correspond à des informations sur la pharmacodynamie du médicament) ;
- « Indications » ;
- « Contre-indications » ;
- « Mise en garde » ;
- « Précautions » ;
- « Effets indésirables » ;
- « Mode d'emploi et Posologie ».

Dans une seule monographie, celle de Planor, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui donne des informations sur les symptômes de surdosage.

Dans le dictionnaire Vidal de 1987, les contraceptifs hormonaux et donc les COC sont classés dans la famille thérapeutique « Endocrinologie et hormones ». Il en est de même pour les inducteurs de l'ovulation et les hormones sexuelles ou association d'hormones sexuelles non contraceptives. Il existe pourtant une famille thérapeutique « Gynécologie ». On ne retrouve dans cette famille que les contraceptifs locaux, les anti-infectieux locaux, les antiparasitaires locaux et généraux, les ocytociques et utérotoniques et les utéro-relaxants.

Le classement des COC présenté dans ce tableau reprend le classement des COC qui est fait dans le dictionnaire Vidal de 1987, c'est-à-dire un classement alphabétique.

Numéro	Nom de marque	Molécule œstrogénique	Dose molécule œstrogénique	Molécule progestative	Dose molécule progestative
1	Adepal	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Lévonorgestrel	150/200 µg
2	Gynophase	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1/2 mg
3	Gynovlane	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	2 mg
4	Milli Anovlar	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1 mg
5	Minidril	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
6	Miniphase	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Noréthistérone	1/2 mg
7	Ortho-Novum 1/35	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	1 mg
8	Ovamezzo	Ethinylœstradiol	37,5 µg	Lynestrénol	750 µg
9	Ovanon	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/2,5 mg
10	Ovariostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	2,5 mg
11	Physiostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/1 mg
12	Planor	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestriénone	2 mg
13	Stédiril	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestrel	500 µg
14	Trentovlane	Ethinylœstradiol	30 µg	Noréthistérone	1 mg
15	Triella	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	0,5/0,75/1 mg
16	Trinordiol	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
17	Varnoline	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg

Par rapport à 1977, on constate la disparition de 4 monographies : Anovlar, Gynostat, Ovulène 50 et Rélovis. Par ailleurs, il y a six nouveautés : Miniphase, Ortho-Novum 1/35, Ovamezzo, Triella, Trinordiol et Varnoline.

On observe que le dosage d'éthinylœstradiol est de 50 µg pour 47 % des contraceptifs du tableau. Ce qui constitue une diminution quasiment de moitié par rapport à 1977 (80 %). Les dosages de progestatifs restent élevés, mais le sont tout de même moins qu'en 1977, où les doses allaient jusqu'à 4 mg pour Anovlar. En 1987, le maximum est de 2 mg et les dosages de moins de 1 mg sont plus fréquents (7 en 1987 versus 4 en 1977).

On observe l'apparition de contraceptifs oraux triphasiques, c'est-à-dire avec trois dosages différents selon les comprimés dans la même plaquette.

Dans les monographies, comme en 1977, on observe des doses par conditionnement, c'est-à-dire par plaquette ou par trois plaquettes. Ce qui fait sens afin de connaître la dose d'hormones ingérée en un mois ou en trois mois. Cependant, on trouve aussi des doses d'hormones par comprimé. C'est-à-dire

une dose en mg qui confond la quantité de molécule à visée œstrogénique avec celle de molécule à visée progestative, ce dont on ne comprend pas bien l'intérêt.

Sort du médicament

Dans la rubrique « Sort du médicament », qui correspond à des informations sur la pharmacocinétique des molécules, il est fait mention de la demi-vie des molécules, du métabolisme qu'elles subissent (hydrolyse au niveau du foie/glucuronocouplage/sulfoconjugaison) et de leurs voies d'élimination (voie urinaire majoritaire, voie fécale plus faible mentionnée pour certains progestatifs). Il est également fait mention d'un cycle entérohépatique. Dans la monographie du Planor, on peut lire des notions de pharmacocinétique vulgarisées : « *Après absorption orale, l'œstrogène et le progestatif se fixent transitoirement sur leurs récepteurs, notamment l'hypothalamus et le tractus génital. Leur dégradation métabolique et leur élimination sont rapides, ce qui explique la nécessité de l'administration quotidienne.* »³⁷

Propriétés

Dans la rubrique « Propriétés », qui correspond à des informations pharmacodynamiques, le mécanisme d'action est expliqué dans quatre monographies. La monographie de Planor ne cite que l'inhibition de l'ovulation. Dans les monographies d'Ovanon, Ovariostat et Physiostat, l'action sur la glaire cervicale pour barrer le passage aux spermatozoïdes est également évoquée. Dans la monographie de Planor, il est précisé que son « *climat progestatif [...] l'indique plus particulièrement chez les femmes dont les règles sont très abondantes ou prolongées ainsi que chez celles qui présentent un syndrome prémenstruel important avec mastodynies ou mastoses* »³⁸, justifiant les indications multiples de cette association d'hormones (voir paragraphe « Indications »).

Par ailleurs, l'indice de Pearl est cité dans 16 monographies sur 17. Cette information n'apparaissait pas en 1977. Cet indice est de : zéro pour Adepal, Ortho-Novum 1/35, Stédiril et Varnoline ; 0,01 pour Gynophase, Gynovlane, Milli Anovlar, Miniphase et Trentovlane ; 0,06 pour Ovamezzo ; 0,1 pour Minidril et Ovariostat ; 0,18 pour Trinordiol ; 0,3 pour Ovanon et Physiostat ; non déterminé pour Planor, mais il est précisé que l'indice de Pearl des œstroprogestatifs normodosés est en général de 0,1 ; non mentionné pour Triella. Il est fait référence à des études cliniques puisque le nombre de cycles sur lesquels l'indice a été calculé est mentionné (exemple : 8150 cycles pour Adepal et 21 083 cycles pour Ortho-Novum 1/35).

37 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Planor, paragraphe « Sort du médicament », page 1208

38 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Planor, paragraphe « Propriétés », page 1208

Comme dix ans auparavant, on peut lire dans les monographies des phrases à caractère promotionnel, mais dont la pertinence scientifique est tout de même accrue par rapport à 1977. La phrase suivante est mentionnée dans la rubrique « Propriétés » des monographies d'Adepal, Minidril, Miniphase, Ortho-Novum 1/35, Ovamezzo et Trentovlane : « *Le choix d'une faible dose d'estrogène dans cette association a pour but de réduire les effets indésirables liés aux estrogènes de synthèse.* »³⁹ Elle est également présente sous une forme plurielle dans la monographie de Triella, puisqu'il y est fait mention des faibles dosages d'œstrogène et du progestatif. Concernant Triella, il est également précisé que c'est « *un estroprogestatif combiné faiblement dosé triphasique* »⁴⁰ et que « *la modulation des doses administrées au cours du cycle permet de réduire au maximum la quantité totale d'hormones administrées au cours du cycle en respectant au mieux le profil hormonal normal de la femme.* »⁴¹ En plus de la répétition du faible dosage hormonal au sein de la même rubrique, on retrouve la notion évoquée en 1977, de respecter le cycle naturel de la femme, de manière cependant moins unanime qu'en 1977, puisqu'on ne la retrouve que dans une monographie sur 17. De plus, le terme employé est plus nuancé, puisqu'il est question de respecter plutôt que de mimer le cycle menstruel. Enfin, dans la monographie de Varnoline, contraceptif oral mis sur le marché en 1984, les mérites du nouveau progestatif utilisé, le désogestrel, sont vantés. Il est précisé que d'un point de vue clinique, le désogestrel n'a pas d'effets androgéniques, comme par exemple l'acné ou l'hirsutisme. De plus, il réduit le taux de LDL cholestérol par rapport au HDL cholestérol, diminuant donc le risque d'incidents thrombo-emboliques.

Indications

La plupart des COC de 1987 (14 sur 17) ont les indications contraception orale et dysménorrhée. Trois d'entre eux n'ont que l'indication contraception. Il s'agit de Triella, Trinordiol et Varnoline. Planor est le seul pour lequel les indications sont plus variées, avec en plus de la contraception et des dysménorrhées, la dystrophie ovarienne poly-kystique, certains troubles menstruels telles que les méno-métrorragies fonctionnelles, et certains cas de mastodynie et d'endométriose.

Contre-indications

Les contre-indications sont séparées en contre-indications absolues et relatives. Ce paragraphe s'est bien enrichi par rapport à 1977. La liste est beaucoup plus longue. Les contre-indications absolues sont les maladies ou antécédents thrombo-emboliques, les affections cardiovasculaires telles que

39 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie d'Adepal, paragraphe « Propriétés », page 18

40 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Triella, paragraphe « Propriétés », page 1619

41 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Triella, paragraphe « Propriétés », page 1619

l'hypertension artérielle, les coronaropathies et les valvulopathies, les atteintes cérébrovasculaires, les pathologies oculaires d'origine vasculaire, les tumeurs malignes du sein et de l'utérus, les affections hépatiques sévères ou récentes, les tumeurs hypophysaires, les hémorragies génitales non diagnostiquées, les connectivites, les porphyries, l'otosclérose et la grossesse. Les contre-indications relatives sont les affections métaboliques telles que le diabète, les hyperlipidémies (hypertriglycémidémies, hypercholestérolémies) et l'obésité, les tumeurs bénignes du sein, les dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome), les galactorrhées avec ou sans augmentation de prolactine, l'insuffisance rénale, la cholestase récurrente ou le prurit récidivant lors d'une grossesse et de l'allaitement. A une exception près, la connectivite n'est pas contre-indiquée dans la monographie d'Ovamezzo, la rubrique « Contre-indication » est strictement identique pour tous les COC de 1987.

Mise en garde

Dans le paragraphe « Mise en garde », l'information est très homogène. Deux idées sont développées. La première porte sur le tabac et l'âge qui sont connus pour être deux facteurs de risque d'accidents vasculaires artériels. Il est conseillé aux patientes qui auraient ce profil d'utiliser une autre méthode de contraception. La deuxième est une liste de situations qui, si elles surviennent, devraient faire arrêter le traitement. Cela est recommandé en cas de survenue de céphalées ou de migraines persistantes, importantes ou inhabituelles, de troubles oculaires ou d'élévation de la tension artérielle. En effet, ces situations pourraient être le signe de l'imminence d'une complication.

Précautions

Dans le paragraphe « Précautions », l'information est également très homogène. Il est recommandé d'effectuer un certain nombre de surveillances avant et pendant le traitement, tant gynécologiques (seins, utérus, frottis vaginaux) que biologiques (cholestérolémie, triglycémidémie, glycémie) et cliniques (poids, tension artérielle...). La surveillance devra être renforcée chez les patientes épileptiques, migraineuses, asthmatiques et/ou dépressives, ainsi que chez les patientes qui ont des antécédents d'accident vasculaire. En cas de troubles digestifs intercurrents tels que des vomissements, il est indiqué que le contraceptif pourrait devenir inefficace. Dans ce cas, certaines monographies suggèrent de reprendre un comprimé par mesure de précaution. En cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée, il est recommandé d'interrompre l'œstroprogestatif en amont. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, il est précisé que le contraceptif doit être interrompu un mois avant l'opération. Enfin, certaines interactions médicamenteuses sont citées. Il

s'agit de la rifampicine, des barbituriques, de certains anticonvulsivants dont l'hydantoïne et de la phénylbutazone, qui rendent le contraceptif inefficace en cas de prise simultanée.

Mode d'emploi et Posologie

En rubrique « Mode d'emploi et Posologie », l'information est moins homogène qu'en « Mise en garde » et « Précautions ». Le paragraphe est plus ou moins détaillé selon les médicaments. Les informations qui apparaissent dans toutes les monographies sont la prise régulière et sans oubli du contraceptif à raison d'un comprimé par jour à heure fixe pendant 21 ou 22 jours consécutifs, suivie d'un arrêt de 7 ou 6 jours entre chaque plaquette, ainsi qu'une information sur le début de la prise des comprimés. Cette première prise se fait en général le premier jour des règles et jusqu'au cinquième jour du cycle pour certains contraceptifs, mais il est précisé qu'il vaut mieux favoriser le premier jour chez les femmes présentant un cycle court. Certaines monographies présentent également des informations sur la première prise de comprimé en cas de relais d'un autre œstroprogestatifs : le premier comprimé doit être pris après un arrêt de sept, six ou zéro jours selon que la précédente plaquette comprenait 21, 22 ou 28 comprimés. Dans la monographie de certains contraceptifs, il est précisé qu'il faut de préférence administrer le comprimé le soir au coucher. Cette information semble plus relever d'une habitude à prendre pour éviter un oubli plutôt que d'une consigne à valeur scientifique. Concernant les contraceptifs contenant des comprimés à dosages différents sur la même plaquette, des indications sur l'ordre dans lequel il faut les prendre sont données en fonction de la couleur des comprimés.

Concernant Planor, qui a des indications supplémentaires, il est précisé des posologies plus élevées : exceptionnellement deux comprimés par jour en cas de méno-métrorragies et éventuellement en cure continue en cas d'endométriose.

Concernant Triella, des informations très pratiques sur le mode d'administration sont données : « perforer sur la bande verticale le jour correspondant à l'absorption du premier comprimé, ce qui permettra le contrôle de la prise journalière. »⁴²; « Débuter par le comprimé n° 1 et ainsi de suite en suivant la numérotation des comprimés et le sens des flèches. »⁴³

Trinordiol est le seul contraceptif de 1987 à insister dans sa rubrique « Mode d'emploi et Posologie » sur l'importance d'une prise régulière et à heure fixe des contraceptifs minidosés afin de

42 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Triella, paragraphe « Mode d'emploi et Posologie », page 1620

43 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Triella, paragraphe « Mode d'emploi et Posologie », page 1620

garantir leur efficacité. Il est évoqué « *l'instauration de mesures complémentaires* »⁴⁴ en cas de non respect de ces précautions, mais il n'est pas précisé lesquelles. Il est également conseillé dans ce cas de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de reprendre la prise de comprimés. Une information supplémentaire est également donnée dans cette rubrique : la durée de conservation du médicament, qui est de 3 ans.

Dans la monographie de Varnoline, on peut lire cette indication supplémentaire : « *En cas d'absence d'hémorragie de privation pendant les 6 ou 7 jours qui suivent l'arrêt de la pilule précédente, s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer Varnoline.* »⁴⁵ Cela équivaut à une surveillance par un test de grossesse avant la mise en route du traitement.

D'une manière générale, on observe une information qui est plus scientifique et plus homogène entre les différents COC par rapport à 1977.

Surdosage

Dans une seule monographie, celle de Planor, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui donne des informations sur les symptômes de surdosage. Les symptômes cités sont uniquement des troubles digestifs : nausées et vomissements. Il est écrit que « *Planor est pratiquement dépourvu de toxicité aiguë.* »⁴⁶

Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des COC de 1987. Les numéros de la première ligne de 1 à 17 font référence aux numéros attribués à chaque COC dans le tableau de classement des COC de 1987 (voir plus haut).

44 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Trinordiol, paragraphe « Mode d'emploi et Posologie », page 1627

45 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Varnoline, paragraphe « Mode d'emploi et Posologie », page 1680

46 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Planor, paragraphe « Surdosage », page 1208

Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Hypertension artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accidents cardio-vasculaires	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accidents thrombo-emboliques	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ictère cholestatique = Ictère cholestatique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hyperlipidémie		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Hypercholestérolémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypertriglycéridémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diabète (sucré)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mastodynie sévère	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification des seins = Mastopathie	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	
Mastopathie bénigne							X								X		X
Mastopathie maligne							X								X		X
Céphalée importante et/ou inhabituelle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Migraine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vertiges	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification de la vision	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exacerbation d'une comitialité	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adénome hépatique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accident hémorragique abdominal = Accident hémorragique intra-abdominal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Galactorrhées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumeur mammaire	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	
Tumeur utérine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nausées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Céphalée (banale) = Mal de tête	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prise de poids = Augmentation du poids	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tension mammaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irritabilité	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dépression	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chloasma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Jambes lourdes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acné	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Séborrhée	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Hypertrichose	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irréguliers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oligoménorrhée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aménorrhée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification de la libido	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Candidoses vaginales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irritation oculaire par les lentilles de contact	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypersécrétion vaginale								X		X							
Lithiase biliaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aménorrhée post-thérapeutique = Aménorrhée avec anovulation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Des effets indésirables disparaissent totalement par rapport à 1977, comme par exemple la modification de l'appétit, l'embolie pulmonaire ou l'alopecie.

Au contraire, des effets indésirables qui n'étaient pas mentionnés en 1977 apparaissent en 1987, comme par exemple, l'hypertension artérielle, le diabète, la tumeur mammaire ou la lithiase biliaire.

Dans l'ensemble, on observe que la tendance générale est d'aller plus dans la précision du risque. Par exemple, le terme « *Effets neurologiques* » n'est plus cité dans les monographies de 1987. Des risques neurologiques plus précis sont cités à la place dans toutes les monographies de 1987,

comme par exemple « *Migraine* » et « *Vertiges* ». Ces termes apparaissaient en 1977, mais ils n'étaient pas cités dans toutes les monographies. De plus, des termes encore plus précis tels que « *Céphalée importante et/ou inhabituelle* » et « *Exacerbation d'une comitialité* » apparaissent et sont partagés par toutes les spécialités.

Les effets indésirables sont divisés en deux groupes selon leur degré de gravité et leur fréquence de survenue. Le premier groupe cite des « *incidents relativement rares mais sévères, devant faire interrompre le traitement* »⁴⁷ tels qu'un accident thrombo-embolique ou une tumeur mammaire. Le second groupe répertorie des « *incidents plus fréquents mais mineurs, n'empêchant pas habituellement la poursuite du traitement* »⁴⁸ tels que des nausées ou de l'acné. Dans la monographie de Varnoline, deux cas sont distingués parmi ces incidents mineurs. L'immense majorité d'entre eux sont dans la catégorie « *plus fréquents* »⁴⁹. Trois d'entre eux apparaissent dans la catégorie « *rarement* »⁵⁰. Il s'agit de l'acné, la séborrhée et l'hypertrichose. Dans tous les cas, les lithiases biliaires et les aménorrhées post-thérapeutiques avec anovulation sont mentionnées à part. Concernant les lithiases biliaires, leur risque de survenue est multiplié par deux chez les utilisatrices de COC. Concernant les aménorrhées post-thérapeutiques avec anovulation, elles sont plus souvent observées chez les femmes qui ont des antécédents de cycles irréguliers. Généralement, elles prennent fin de manière spontanée. Si elles se prolongent trop longtemps, il est conseillé de rechercher une pathologie hypophysaire avant de prescrire à nouveau un traitement hormonal. On observe donc une apparition de la notion de fréquence concernant les effets indésirables.

De manière générale, on observe une homogénéisation des textes des monographies portant sur les risques. Sur les 42 effets indésirables mentionnés toutes monographies confondues en 1987, 33, soit 79 %, sont partagés par toutes les spécialités. On ne peut plus, comme en 1977, distinguer des profils de risque en visualisant le tableau. Un seul profil de risque se dessine.

47 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie d'Adopal, paragraphe « Effets indésirables », page 18

48 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie d'Adopal, paragraphe « Effets indésirables », page 18

49 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Varnoline, paragraphe « Effets indésirables », page 1680

50 Cf. Dictionnaire Vidal de 1987, monographie de Varnoline, paragraphe « Effets indésirables », page 1680

c. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 1997

Trente ans après l'autorisation de la contraception en France, on dénombre 24 contraceptifs oraux œstroprogestatifs dans le dictionnaire Vidal. C'est 9 de plus qu'en 1977, et 7 de plus qu'en 1987.

Les rubriques des monographies de 1997 sont assez homogènes, mais moins qu'en 1987. Elles changent quelque peu d'une monographie à l'autre en termes de nombre ou d'intitulé. Celles qu'on retrouve systématiquement sont les suivantes :

- « Forme et présentations » ;
- « Composition » ;
- « Indications » ;
- « Posologie et Mode d'administration » ;
- « Contre-indications » ;
- « Mises en garde et Précautions d'emploi » (regroupées en une seule rubrique alors qu'en 1987 il s'agissait de deux rubriques distinctes) ;
- « Interactions Médicamenteuses » (apparition de cette rubrique qui n'existait pas en 1987) ;
- « Grossesse et Allaitement » (apparition de cette rubrique qui n'existait pas en 1987) ;
- « Effets indésirables » ;
- « Pharmacodynamie » (qui remplace l'ancienne rubrique « Propriétés » de 1987) ;
- « Pharmacocinétique » (qui remplace l'ancienne rubrique « Sort du médicament » de 1987).

Dans quatre monographies, celles d'Harmonet, Méliane, Planor et Varnoline continu, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui donne des informations sur les symptômes de surdosage.

Dans deux monographies, celles d'Harmonet et Méliane, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit.

Dans cinq monographies, celles d'Harmonet, Minulet, Moneva, Phaeva et Tri-Minulet, on retrouve la rubrique « Conditions particulières de conservation », qui donne des informations sur la manière de conserver au mieux le produit.

Dans une monographie, celle de Varnoline continu, on retrouve la rubrique « Modalités de manipulation », qui donne des informations sur la manière de prendre le traitement.

Dans le dictionnaire Vidal de 1997, les contraceptifs hormonaux et donc les COC ne sont classés ni en « Endocrinologie » ni en « Gynécologie ». Ils sont classés à part dans la famille thérapeutique « Contraception Interruption de Grossesse ». Cette classe de médicaments regroupe les contraceptifs locaux (dispositifs intra-utérins et spermicides), les contraceptifs hormonaux par voie orale et injectable, et les médicaments utilisés dans les interruptions de grossesse.

Le classement des COC présenté dans ce tableau reprend le classement des COC qui est fait dans le dictionnaire Vidal de 1997. On ne tiendra pas compte des comprimés placebo pour Varnoline continu.

Numéro	Nom de marque	Molécule œstrogénique	Dose molécule œstrogénique	Molécule progestative	Dose molécule progestative
Œstroprogestatifs combinés					
Minidosés : < ou = à 40 µg d'éthinylœstradiol					
Monophasiques					
1	Cilest	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	250 µg
2	Cycleane 20	Ethinylœstradiol	20 µg	Désogestrel	150 µg
3	Cycleane 30	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
4	Effiprev	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	250 µg
5	Harmonet	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
6	Méliane	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
7	Mercilon	Ethinylœstradiol	20 µg	Désogestrel	150 µg
8	Minidril	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
9	Minulet	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
10	Moneva	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
11	Ortho-Novum	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	1 mg
12	Varnoline	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
13	Varnoline continu	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
Biphasiques					
14	Adepal	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Lévonorgestrel	150/200 µg
15	Miniphase	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Noréthistérone	1/2 mg
Triphasiques					
16	Phaeva	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Gestodène	50/70/100 µg

17	Tri-Minulet	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Gestodène	50/70/100 µg
18	Triella	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	0,5/0,75/1 mg
19	Trinordiol	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
Normodosés : 50 µg d'éthinylœstradiol					
20	Milli Anovlar	Ethinylœstradiol	50 µg	Noréthistérone	1 mg
21	Planor	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestriénone	2 mg
22	Stédiril	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestrel	500 µg
Autres œstroprogestatifs					
23	Ovanon	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/2,5 mg
24	Physiostat	Ethinylœstradiol	50 µg	Lynestrénol	0/1 mg

Par rapport à 1987, on constate la disparition de 5 monographies : Gynophase, Gynovlane, Ovamezzo, Ovariostat et Trentovlane. Par ailleurs, il y a 12 nouveautés : Cilest, Cycléane 20, Cycléane 30, Effiprev, Harmonet, Méliane, Mercilon, Minulet, Moneva, Phaeva, Tri-Minulet et Varnoline continu.

On observe que le dosage d'éthinylœstradiol est encore en baisse. Seules 5 monographies sur 24 ont un dosage de 50 µg d'éthinylœstradiol, soit 21 % des contraceptifs du tableau. Ce chiffre est à mettre en rapport avec les pourcentages de 47 % pour 1987 et de 80 % pour 1977. Cela constitue une diminution d'environ moitié pour chaque tranche de 10 ans. Concernant les dosages de progestatifs, la tendance est également à la baisse. Les dosages de 500 µg ou moins sont plus fréquents : 17 sur 24, soit 71 % des contraceptifs du tableau. On le rappelle, seuls 4 contraceptifs avaient un dosage en progestatifs inférieur à 1 mg en 1977 et 7 en 1987. Les 7 contraceptifs restant possèdent au moins un comprimé dont le dosage en progestatif est de 1 mg ou plus. Comme en 1987, le dosage maximum reste de 2 mg, mais seul le Planor a un dosage à 2 mg de progestatifs pour tous ses comprimés.

Dans les monographies, comme en 1977 et en 1987, on observe des doses par conditionnement, c'est-à-dire par plaquette ou par trois plaquettes. Ce qui fait sens afin de connaître la dose d'hormones ingérée en un mois ou en trois mois. La dose totale d'hormones par comprimé qui confond la quantité d'éthinylœstradiol avec celle de progestatifs n'est plus du tout mentionnée. Cette dose apparaissait pour quelques monographies de 1977 et 1987.

Indications

En ce qui concerne les indications, la plupart des COC de 1997 (15 sur 24) ont seulement l'indication contraception orale. Pour huit d'entre eux, deux indications coexistent : contraception orale et dysménorrhée. Comme en 1987, Planor est le seul pour lequel les indications sont plus variées, avec en plus de la contraception et des dysménorrhées, la dystrophie ovarienne polykystique, certains troubles menstruels telles que les méno-métrorragies fonctionnelles, et certains cas de mastodynie et d'endométriose.

Posologie et Mode d'administration

En rubrique « Posologie et Mode d'administration », l'information ressemble à celle de 1987, mais on peut lire des informations supplémentaires. Comme en 1987, le paragraphe est plus ou moins détaillé selon les médicaments. Les informations qui apparaissaient dans toutes les monographies sont la prise régulière et sans oubli du contraceptif à raison d'un comprimé par jour à heure fixe pendant 21, 22 ou 28 jours consécutifs, suivie d'un arrêt de 7 ou 6 jours ou sans arrêt entre chaque plaquette, ainsi qu'une information sur le début de la prise des comprimés. Cette première prise se fait en général le premier jour des règles et jusqu'au cinquième jour du cycle pour certains contraceptifs, mais il est précisé qu'il vaut mieux favoriser le premier jour chez les femmes présentant un cycle court. Certaines monographies présentent également des informations sur la première prise de comprimé en cas de relais d'un autre œstrogénostatifs : le premier comprimé doit être pris après un arrêt de sept, six ou zéro jours selon que la précédente plaquette comprenait 21, 22 ou 28 comprimés. Dans la monographie de certains contraceptifs, il est précisé qu'il faut de préférence administrer le comprimé le soir au coucher. Cette information semble plus relever d'une habitude à prendre pour éviter un oubli plutôt que d'une consigne à valeur scientifique. Concernant les contraceptifs contenant des comprimés à dosages différents sur la même plaquette, des indications sur l'ordre dans lequel il faut les prendre sont données en fonction de la couleur des comprimés.

Concernant Planor, qui comme en 1987 a des indications supplémentaires, il est précisé des posologies plus élevées : exceptionnellement deux comprimés par jour en cas de méno-métrorragies et éventuellement en cure continue en cas d'endométriose.

Concernant Triella, comme en 1987, des informations très pratiques sur le mode d'administration sont données : « *perforer sur la bande verticale le jour correspondant à l'absorption du premier*

*comprimé, ce qui permettra le contrôle de la prise journalière. »*⁵¹; « *Débuter par le comprimé numéro un et ainsi de suite en suivant la numérotation des comprimés et le sens des flèches. »*⁵²

Les monographies de Cycléane 20, Mercilon et Trinordiol intègrent dans leur rubrique « Posologie et Mode d'administration » un paragraphe détaillé sur l'importance d'une prise régulière et à heure fixe des contraceptifs minidosés afin de garantir leur efficacité. Il est évoqué « *l'instauration de mesures complémentaires* »⁵³ en cas de non-respect de ces précautions, mais il n'est pas précisé lesquelles. Dans ce cas, il est également conseillé de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de reprendre la prise de comprimés. En 1987, cette information n'était lisible que dans la monographie de Trinordiol car les deux autres contraceptifs concernés n'étaient pas encore sur le marché. Par ailleurs, en 1987, il apparaissait une information sur la durée de conservation dans la monographie de Trinordiol. Cette durée était de 3 ans. Cette information disparaît totalement de la monographie de Trinordiol en 1997. Cependant, un paragraphe « Conditions particulières de conservation » apparaît dans certaines monographies de COC en 1997.

Dans cinq monographies, celles de Cycléane 30, Ovanon, Physiostat, Varnoline et Varnoline continu, il est recommandé une surveillance par un test de grossesse avant la mise en route du traitement si l'hémorragie de privation ne survient pas pendant la période d'arrêt de 6 à 7 jours suivant la contraception précédente. En 1987, seule la monographie de Varnoline évoquait cela.

Dans huit monographies, celles d'Harmonet, Méliane, Minulet, Moneva, Phaeva, Tri-Minulet, Varnoline et Varnoline continu, plusieurs consignes sont données en cas d'oubli d'un comprimé afin d'éviter le risque d'échec thérapeutique. Deux cas sont distingués. Si l'oubli est inférieur à 12 heures, la patiente peut prendre le comprimé oublié et continuer le traitement normalement. La sécurité contraceptive n'est pas remise en cause. Cependant, si l'oubli est supérieur à 12 heures, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Il est conseillé de continuer à prendre les comprimés jusqu'à la fin de la plaquette, mais d'utiliser un autre moyen de contraception parallèlement, et de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de commencer une nouvelle plaquette. Dans ces huit monographies excepté celles de Varnoline et Varnoline continu, des informations sont données en cas de commencement du traitement en post-partum ou post-abortum. « *Ce produit peut être prescrit dès le retour des règles normales. Si une nouvelle grossesse est contre-indiquée pour raisons*

51 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Triella, paragraphe « Posologie et Mode d'administration », page 1692

52 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Triella, paragraphe « Posologie et Mode d'administration », page 1692

53 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Cycléane 20, paragraphe « Posologie et Mode d'administration », page 412

médicales, le traitement sera commencé :

- en cas de post-partum : dès le 12^{ème} jour (pas avant le 7^{ème} jour du post-partum)
- en cas de post-abortum : immédiatement après, ou, au plus tard, le 5^{ème} jour après. »⁵⁴

Il est parfois également rappelé que si l'hémorragie de privation ne survient pas, le premier réflexe à avoir est de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de continuer la prise du contraceptif.

La monographie de Varnoline continu est la seule de 1997 à mentionner les risques en cas de vomissements et diarrhées dans la rubrique « Posologie et Mode d'administration » : « *Ils peuvent conduire à une diminution de l'efficacité contraceptive. Il faut alors utiliser en plus une autre méthode contraceptive jusqu'à la fin de la prise de la plaquette en cours.* »⁵⁵

Contre-indications

Comme en 1987, les contre-indications sont divisées en contre-indications absolues et relatives. Ce paragraphe est resté presque de la même taille par rapport à 1987. Cependant, on observe des divergences d'une monographie à l'autre. Les contre-indications absolues qui sont citées dans la plupart des cas sont les mêmes qu'en 1987 : maladies ou antécédents thrombo-emboliques, affections cardiovasculaires telles que hypertension artérielle, coronaropathies et valvulopathies, atteintes cérébrovasculaires, pathologies oculaires d'origine vasculaire, tumeurs malignes du sein et de l'utérus, affections hépatiques sévères ou récentes, tumeurs hypophysaires, hémorragies génitales non diagnostiquées, connectivites, porphyries, otosclérose et grossesse. Les contre-indications relatives qui sont citées le plus souvent dans le texte des monographies de 1997 sont également les mêmes qu'en 1987. Il s'agit des affections métaboliques telles que diabète, hyperlipidémies (hypertriglycémies, hypercholestérolémies) et obésité, des tumeurs bénignes du sein, des dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome), des galactorrhées avec ou sans augmentation de prolactine, de l'insuffisance rénale, de la cholestase récurrente ou du prurit récidivant lors d'une grossesse et de l'allaitement.

Cependant, certaines contre-indications, qui sont des contre-indications relatives dans la plupart des monographies peuvent être des contre-indications absolues dans d'autres, comme par exemple l'insuffisance rénale, le diabète ou les hyperlipidémies pour Cycléane 20. Inversement, une contre-indication qu'on aurait plus tendance à voir en contre-indication absolue apparaît comme une

54 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Harmonet, paragraphe « Posologie et Mode d'administration », page 758

55 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline continu, paragraphe « Posologie et Mode d'administration », page 1748

contre-indication relative, comme par exemple l'hypertension artérielle pour Effiprev. De plus, pour Effiprev, une contre-indication relative supplémentaire est citée. Il s'agit de l'aménorrhée.

Dans huit monographies, celles de Cycléane 20, Harmonet, Méliane, Mercilon, Minulet, Moneva, Phaeva et Tri-Minulet, une contre-indication absolue supplémentaire est citée : les troubles du rythme thrombogènes. Deux contre-indications relatives supplémentaires sont citées : les antécédents de lithiase biliaire non opérée et la prise d'inducteurs enzymatiques. L'association avec les inducteurs enzymatiques comme contre-indication relative est également présente dans la monographie de Planor. De même, dans certaines de ces monographies, l'allaitement est une contre-indication absolue.

On observe donc que les contre-indications sont moins homogènes entre les monographies des COC de 1997 qu'entre celles des COC de 1987.

Mises en garde et Précautions d'emploi

La rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » regroupe les anciennes rubriques « Mise en garde » et « Précautions » de 1987. Dans certaines monographies, le paragraphe est scindé en deux : un premier paragraphe « Mises en garde » et un second « Précautions d'emploi ». Cependant, ce n'est pas le cas dans toutes. L'information est assez homogène entre les paragraphes des monographies de 1997 et on observe peu de changement par rapport à 1987.

Dans le paragraphe « Mises en garde », l'information est très homogène. Les deux mêmes idées qu'en 1987 sont développées. La première porte sur le tabac et l'âge qui sont connus pour être deux facteurs de risque d'accidents vasculaires artériels. Il est conseillé aux patientes qui auraient ce profil d'utiliser une autre méthode de contraception. La deuxième est une liste de situations qui, si elles surviennent, devraient faire arrêter le traitement. Cela est recommandé en cas de survenue de céphalées ou de migraines persistantes, importantes ou inhabituelles, de troubles oculaires ou d'élévation de la tension artérielle. En effet, ces situations pourraient être le signe de l'imminence d'une complication. Le seul ajout par rapport à 1987 concerne les monographies de Cilest et d'Effiprev. Il s'agit de la phrase suivante : « *L'administration en continu d'estroprogestatifs peut faire craindre une hyperplasie endométriale et incite donc à une surveillance particulière de l'endomètre (avec frottis endométriaux annuels) et exploration particulière de tout saignement intercurrent.* »⁵⁶

56 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Cilest, paragraphe « Mises en garde et Précautions d'emploi », page 335

Dans le paragraphe « Précautions d'emploi », l'information est également très homogène et semblable à celle de 1987. Comme en 1987, il est recommandé d'effectuer un certain nombre de surveillances avant et pendant le traitement, tant gynécologiques (seins, utérus, frottis vaginaux) que biologiques (cholestérolémie, triglycémie, glycémie) et cliniques (poids, tension artérielle). La surveillance devra être renforcée chez les patientes épileptiques, migraineuses, asthmatiques et/ou dépressives, ainsi que chez les patientes qui ont des antécédents d'accidents vasculaires. Mais également chez celles qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein et de diabète. Cela n'apparaissait pas en 1987. Comme en 1987, en cas de troubles digestifs intercurrents tels que des vomissements, il est écrit que le contraceptif pourrait devenir inefficace. Dans ce cas, certaines monographies suggèrent de reprendre un comprimé par mesure de précaution. Quatre monographies donnent plus de détails à ce sujet, ce qui est nouveau par rapport à 1987. Il s'agit des monographies d'Harmonet, Méliane, Varnoline et Varnoline continu. La durée de 3 à 4 heures après la prise du comprimé est la limite au risque d'inefficacité. Dans ces quatre monographies, le cas de la diarrhée est également évoquée et il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire (préservatifs, spermicides) jusqu'à la fin de la plaquette. Il est également conseillé de continuer à prendre les comprimés jusqu'à la fin du cycle afin d'éviter une hémorragie de privation prématurée dans les monographies d'Harmonet et Méliane. De plus, le texte suivant est ajouté dans les monographies d'Harmonet et Méliane : « *Des métrorragies et des spottings peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les 2 premiers mois d'utilisation. Ils cessent généralement spontanément. Il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement. Si des saignements persistent ou apparaissent pour la première fois, après utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.* »⁵⁷ Comme en 1987, en cas d'intervention chirurgicale ou d'immobilisation prolongée, il est recommandé d'interrompre l'œstroprogestatif en amont. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, il est précisé que le contraceptif doit être interrompu un mois avant l'opération. Les interactions médicamenteuses ne sont plus citées dans le paragraphe « Mises en garde et Précautions d'emploi » en 1997 puisqu'elles font l'objet d'une rubrique à part entière.

Interactions Médicamenteuses

La rubrique « Interactions Médicamenteuses » apparaît dans l'ensemble des monographies en 1997. Jusque là, ces informations étaient présentes dans d'autres rubriques, notamment dans la rubrique « Précautions » en 1987.

Les associations déconseillées sont les inducteurs enzymatiques qui diminuent l'efficacité

⁵⁷ Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Méliane, paragraphe « Mises en garde et Précautions d'emploi », page 1016

contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique et engendrent donc une accélération de la dégradation hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Les médicaments cités sont les anticonvulsivants (tels que le phénobarbital, les hydantoïnes dont la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine), les barbituriques, la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et la phénylbutazone. Il est conseillé d'utiliser un autre moyen de contraception en cas de prise d'un de ces traitements, par exemple une contraception mécanique. Le modafinil est également cité pour les mêmes raisons dans les monographies des contraceptifs minidosés. Il est conseillé dans ce cas d'utiliser un autre moyen de contraception, dont les contraceptifs oraux normodosés.

Les associations à prendre en compte sont la ciclosporine et la flunarizine. En effet, les contraceptifs augmentent potentiellement les taux circulants de ciclosporine par diminution de son élimination hépatique. La flunarizine est également citée concernant un risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine. Les COC augmenteraient également la créatininémie et les transaminases.

On observe une augmentation considérable du nombre d'interactions citées par rapport à 1987 et 1977.

Grossesse et Allaitement

La rubrique « Grossesse et Allaitement » apparaît dans l'ensemble des monographies en 1997. Excepté la monographie de Planor, le texte de la rubrique « Grossesse et Allaitement » est très homogène d'une monographie à l'autre en ce qui concerne les informations relatives à la grossesse. Le texte fait mention d'études qui ont été menées sur le sujet : « *Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des estroprogestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins, voire pas du tout, androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).* »⁵⁸ La monographie de Planor est plus prudente à ce sujet, puisque s'agissant de ce COC, la grossesse est une contre-indication absolue. Concernant l'allaitement, il est tantôt contre-indiqué de manière absolue, tantôt de manière relative, tantôt simplement déconseillé et parfois pas du tout cité.

58 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Adepal, paragraphe « Grossesse et Allaitement », page 22

Pharmacodynamie

Dans la rubrique « Pharmacodynamie », qui remplace l'ancienne rubrique « Propriétés » de 1987, il est fait mention dans toutes les monographies du type de contraceptif : œstroprogestatif combiné, minidosé ou normodosé ; monophasique, biphasique ou triphasique. Il est parfois précisé si le contraceptif est séquentiel ou non.

Comme en 1987, l'indice de Pearl est mentionné dans la plupart des monographies. Cet indice est de : zéro pour Adepal, Cycléane 30, Ortho-Novum 1/35, Stédiril, Varnoline et Varnoline continu ; 0,01 pour Milli Anovlar et Miniphase ; 0,05 pour Cycléane 20 et Mercilon ; 0,06 pour Minulet et Moneva ; 0,07 pour Harmonet et Méliane ; 0,1 pour Minidril, Phaeva et Tri-Minulet ; 0,18 pour Trinordiol ; 0,3 pour Ovanon et Physiostat ; 0,43 en moyenne (compris entre zéro et 0,73 en fonction des études) pour Cilest et Effiprev ; non déterminé pour Planor, mais il est précisé que l'indice de Pearl des œstroprogestatifs normodosés est en général de 0,1 ; non mentionné pour Triella. Comme en 1987, il est fait référence à des études cliniques puisque le nombre de cycles sur lesquels l'indice a été calculé est mentionné (exemple : 8150 cycles pour Adepal et 21 083 cycles pour Ortho-Novum 1/35).

Le mécanisme d'action est également mentionné. Cependant, comme en 1987, seules quelques monographies y font allusion. Il s'agit des monographies d'Harmonet, Méliane, Ovanon, Physiostat et Planor. Il est indiqué que l'efficacité contraceptive est le résultat de deux, voir trois mécanismes complémentaires. Les deux premiers sont l'inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par suppression de la sécrétion des gonadotrophines et l'imperméabilisation de la glaire cervicale à la migration des spermatozoïdes. Le troisième, qui est cité uniquement dans les monographies d'Harmonet et Méliane, est l'impossibilité de nidation de l'œuf humain au niveau de l'endomètre. Ce troisième mécanisme n'était pas cité en 1987. Dans la monographie de Planor, comme c'était déjà le cas en 1987, seul le blocage de l'ovulation par inhibition globale de l'ovaire est cité. De même, comme en 1987, il est précisé dans la monographie de Planor que son « *climat progestatif [...] l'indique plus particulièrement chez les femmes dont les règles sont très abondantes ou prolongées ainsi que chez celles qui présentent un syndrome prémenstruel important avec mastodynie ou mastose* »⁵⁹, justifiant les indications multiples de cette association d'hormones.

Dans la rubrique « Pharmacodynamie », il est également fait mention de la classification ATC⁶⁰ dans les monographies d'Harmonet, Varnoline et Varnoline continu : « *Contraceptifs hormonaux*

59 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Planor, paragraphe « Pharmacodynamie », page 1302

60 ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique (système de classification)

pluricomposés non séquentiels (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles) »⁶¹. D'après le site internet www.antalgiques.fr : « La classification ATC dont l'acronyme est Anatomique, Thérapeutique et Chimique est un système permettant de classer les médicaments. Il est géré par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les médicaments sont ainsi scindés en plusieurs groupes en fonction de l'organe et du système sur lequel ils opèrent ou selon ses particularités chimiques ou thérapeutiques. »⁶²

Comme en 1987, on peut lire dans les monographies des phrases à caractère promotionnel, mais dont la pertinence scientifique est tout de même accrue par rapport à 1977. La phrase suivante est mentionnée dans la rubrique « Pharmacodynamie » des monographies d'Adepal, Minidril, Miniphase et Ortho-Novum 1/35 : « *Le choix d'une faible dose d'estrogène dans cette association a pour but de réduire les effets indésirables liés aux estrogènes de synthèse* »⁶³. Elle est également présente sous une forme plurielle dans la monographie de Triella puisqu'il est fait mention des faibles dosages à la fois de l'œstrogène et du progestatif. Concernant Triella, il est également précisé que « *la modulation des doses administrées au cours du cycle permet de réduire au maximum la quantité totale d'hormones administrées au cours du cycle en respectant au mieux le profil hormonal normal de la femme.* »⁶⁴ On peut en tirer les mêmes conclusions qu'en 1987. En plus de la répétition du faible dosage hormonal au sein de la même rubrique, on retrouve la notion évoquée en 1977, de respecter le cycle naturel de la femme, de manière cependant moins unanime qu'en 1977, puisqu'on ne la retrouve que dans une monographie sur 24. De plus, le terme employé est plus nuancé, puisqu'il est question de respecter plutôt que de mimer le cycle menstruel. Enfin, dans les monographies de Cycléane 30, Varnoline et Varnoline continu, les mérites du nouveau progestatif utilisé, le désogestrel, sont vantés. Il est précisé que d'un point de vue clinique, le désogestrel n'a pas d'effets androgéniques, comme par exemple l'acné ou l'hirsutisme. De plus, il réduit le taux de LDL cholestérol par rapport au HDL cholestérol, diminuant donc le risque d'incidents thromboemboliques.

Les monographies de Cilest et d'Effiprev qui contiennent du norgestimate précisent dans la rubrique « Pharmacodynamie » qu'il s'agit d'un progestatif de troisième génération de la classe thérapeutique des gonanes. Une mise en garde est également ajoutée dans cette rubrique sur cette association œstroprogestative. En effet, elle augmente les taux de triglycérides et de HDL cholestérol.

61 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline, paragraphe « Pharmacodynamie », page 1747

62 Cf. <http://www.antalgiques.fr/classification-atc-système-de-classification-anatomique-thérapeutique-et-chimique/>, consulté le 05/05/2019

63 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Adepal, paragraphe « Pharmacodynamie », page 22

64 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Triella paragraphe « Pharmacodynamie », page 1693

La rubrique « Pharmacodynamie » des COC de 1997 reprend donc de nombreuses informations déjà présentes en 1987, mais des notions supplémentaires apparaissent, comme le type de contraceptif ou la classification ATC.

Pharmacocinétique

Dans la rubrique « Pharmacocinétique », qui remplace l'ancienne rubrique « Sort du médicament » de 1987, il est fait mention de l'absorption des molécules par le tractus gastro-intestinal, de leur pic plasmatique, de leur demi-vie, du métabolisme qu'elles subissent (hydroxylation aromatique, méthylation, hydroxylation en métabolites libres, réduction, glucuronocouplage et sulfoconjugaison) et de leurs voies d'élimination urinaire et fécale (voie urinaire majoritaire pour les progestatifs, voie fécale majoritaire pour l'éthinylœstradiol sous forme inchangée et sous forme de métabolites). La notion de premier passage hépatique, et donc de biodisponibilité diminuée apparaît pour l'éthinylœstradiol dans les monographies d'Harmonet, Méliane, Minulet, Moneva, Phaeva et Tri-Minulet. Il est également fait mention pour la première fois dans ces monographies de la liaison des molécules aux protéines plasmatiques, l'éthinylœstradiol à l'albumine et le gestodène à la SHBG⁶⁵. Comme en 1987, un cycle entérohépatique est mentionné pour certaines molécules ou métabolites comme par exemple l'acétate de noréthistérone dans les monographies de Milli Anovlar ou Miniphase. Concernant la monographie de Planor, on retrouve le même texte de vulgarisation qu'en 1987 : « *Après absorption orale, l'estrogène et le progestatif se fixent transitoirement sur leurs récepteurs, notamment l'hypothalamus et le tractus génital. Leur dégradation métabolique et leur élimination sont rapides, ce qui explique la nécessité de l'administration quotidienne.* »⁶⁶ Concernant le norgestimate, il est fait mention de ses deux métabolites qui sont également des molécules actives, le 17-déacétyl-norgestimate et le norgestrel, ainsi que de leur pic plasmatique respectif. On constate donc un enrichissement de la rubrique « Pharmacocinétique » par rapport à la rubrique « Sort du médicament » de 1987. Des notions de pharmacocinétique plus précises apparaissent également comme le pic plasmatique, la notion de premier passage hépatique ou de biodisponibilité.

Surdosage

Dans quatre monographies, celles d'Harmonet, Méliane, Planor et Varnoline continu, on retrouve la rubrique « Surdosage », qui donne des informations sur les symptômes de surdosage. Les signes de surdosage cités sont : nausées, vomissement, gonflement abdominal, mastodynie et hémorragie de

65 SHBG : Sex hormone binding globulin

66 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Planor, paragraphe « Pharmacocinétique », page 1302

privation. Dans la plupart des cas, le corps rejette le surplus de médicament par vomissement. Il est également écrit que la prise accidentelle chez l'enfant n'a entraîné aucun effet grave.

Sécurité Préclinique

Dans deux monographies, celles d'Harmonet et Méliane, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit. C'est-à-dire des études sur l'animal. « *Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.* »⁶⁷ Les études toxicologiques menées sont les suivantes :

- Des études de toxicité aiguë : aucun risque n'a été mis en évidence.
- Des études de toxicité chronique : aucun risque n'a été mis en évidence.
- Des études de carcinogenèse : aucun pouvoir cancérigène n'a été mis en évidence, cependant « *il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels ont la capacité de promouvoir le développement de certains tissus en tumeurs hormonodépendantes.* »⁶⁸
- Des études d'embryotoxicité, de tératogenèse et de reprotoxicité : aucun risque n'a été mis en évidence, cependant il est tout de même recommandé d'arrêter immédiatement le contraceptif en cas de découverte d'une grossesse.
- Des études de mutagenèse : aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence.

On note donc l'apparition de notions de Toxicologie dans le paragraphe « Sécurité Préclinique » de certaines monographies de 1997.

Conditions particulières de conservation

Dans cinq monographies, celles d'Harmonet, Minulet, Moneva, Phaeva et Tri-Minulet, on retrouve la rubrique « Conditions particulières de conservation », qui donne des informations sur la manière de conserver au mieux le produit. La température maximale de conservation est de 25°C. De plus, il est écrit que le médicament doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Modalités de manipulation

Dans une monographie, celle de Varnoline continu, on retrouve la rubrique « Modalités de

67 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Harmonet, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 759

68 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Harmonet, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 759

manipulation ». Dans cette rubrique, des informations précises sont données sur la manière de prendre les comprimés de la plaquette. Cela vient renforcer ce qui est écrit en rubrique « Posologie et Mode d'administration ». Par exemple, on peut lire « *Commencer par la rangée « Début » avec le 1er comprimé à gauche de la 1ère rangée, sur la partie supérieure de la plaquette. Suivre la flèche, finir la rangée. Continuer avec la rangée « Semaine 2 » et ainsi de suite.* »⁶⁹ Il est également fait mention d'une « *bandelette adhésive* »⁷⁰ représentant les jours de la semaine à coller sur la « *boîte-calendrier* »⁷¹ au niveau du premier jour de prise du contraceptif. Ce dispositif a pour but de diminuer le risque d'erreur dans la prise du contraceptif. Un paragraphe vient également rappeler l'importance de prendre les comprimés sans interruption puisqu'il s'agit d'une contraception continue. « *La patiente n'a aucune période sans comprimé et ne doit pas attendre ses règles pour commencer la nouvelle plaquette. C'est la raison pour laquelle il est important qu'elle ait sa prochaine plaquette de Varnoline continu à sa disposition.* »⁷² De nombreux détails sur la prise des comprimés sont donc donnés aux professionnels de santé, notamment au sujet des pilules qui se prennent en continu. Le rôle des médecins et des pharmaciens est de relayer ces informations auprès des patientes afin de diminuer le risque d'échec contraceptif dû à une mauvaise prise des comprimés.

Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des COC de 1997. Les numéros de la première ligne de 1 à 24 font référence aux numéros attribués à chaque COC dans le tableau de classement des COC de 1997 (voir plus haut).

69 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline continu, paragraphe « Modalités de manipulation », page 1748

70 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline continu, paragraphe « Modalités de manipulation », page 1748

71 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline continu, paragraphe « Modalités de manipulation », page 1748

72 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline continu, paragraphe « Modalités de manipulation », page 1748

Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Hypertension artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accidents cardio-vasculaires	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accidents thrombo-emboliques	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ictère cholestasique = Ictère cholestasique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hyperlipidémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypercholestérolémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypertriglycéridémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diabète (sucré)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mastodynie sévère	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification des seins = Mastopathie								X						X	X				X	X	X	X	X	X
Mastopathie bénigne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X						
Mastopathie maligne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X						
Céphalée importante et/ou inhabituelle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Migraine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vertiges	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification de la vision	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exacerbation d'une comitialité	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adénome hépatique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accident hémorragique abdominal = Accident hémorragique intra-abdominal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Galactorrhées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumeur mammaire								X						X	X				X	X	X	X	X	X
Tumeur utérine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nausées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Céphalée (banale) = Mal de tête	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prise de poids = Augmentation du poids	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tension mammaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irritabilité	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dépression	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chloasma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Jambes lourdes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acné	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Séborrhée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hypertrichose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irréguliers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oligoménorrhée = Diminution du volume des règles	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aménorrhée = Absence d'hémorragie de privation entre deux plaquettes	X		X	X				X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Modification de la libido			X					X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Candidoses vaginales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irritation oculaire par les lentilles de contact	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypersécrétion vaginale																							X	X
Lithiase biliaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aménorrhée post-thérapeutique = Aménorrhée avec anovulation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Concernant les effets indésirables, ce sont exactement les mêmes qu'en 1987. Il n'y a donc pas de disparition, ni d'apparition d'effets indésirables. Et les effets indésirables mentionnés dans 100 % des COC de 1987 sont également mentionnés dans 100 % des COC de 1997, excepté les aménorrhées et la modification de la libido, qui chutent respectivement à 66,67 % et 58,33 %.

Comme en 1987, les effets indésirables sont divisés en deux groupes selon leur degré de gravité et leur fréquence de survenue. Le premier groupe cite des « *incidents relativement rares mais sévères, devant faire interrompre le traitement* »⁷³ tels qu'un accident thrombo-embolique ou une tumeur mammaire. Le second groupe répertorie des « *incidents plus fréquents mais mineurs, n'empêchant pas habituellement la poursuite du traitement* »⁷⁴ tels que des nausées ou de l'acné. Comme en 1987, dans la monographie de Varnoline, deux cas sont distingués parmi ces incidents mineurs. L'immense majorité d'entre eux sont dans la catégorie « *plus fréquents* »⁷⁵. Trois d'entre eux apparaissent dans la catégorie « *rarement* »⁷⁶ : l'acné, la séborrhée et l'hypertrichose. Il en est de même pour Cycléane 30 et Varnoline continu. Dans tous les cas, les lithiases biliaires et les aménorrhées post-thérapeutiques avec anovulation sont mentionnées à part. Concernant les lithiases biliaires, leur risque de survenue est multiplié par deux chez les utilisatrices de COC. Concernant les aménorrhées post-thérapeutiques avec anovulation, elles sont plus souvent observées chez les femmes qui ont des antécédents de cycles irréguliers. Généralement, elles prennent fin de manière spontanée. Si elles se prolongent trop longtemps, il est conseillé de rechercher une pathologie hypophysaire avant de prescrire à nouveau un traitement hormonal. La notion de fréquence des effets indésirables est plus généralisée qu'en 1987, mais reste peu précise.

Les effets indésirables sont restés homogènes entre les différents COC par rapport à 1987. Sur les 42 effets indésirables mentionnés toutes monographies confondues en 1997, 31, soit 74 %, sont partagés par toutes les spécialités. C'est deux de moins qu'en 1987. Comme en 1987, on observe un profil de risque unique pour les COC de 1997. Les seules véritables différences portent sur des effets indésirables mineurs comme l'acné ou la séborrhée. Les différences sur les tumeurs mammaires et les mastopathies (bénigne/maligne) sont uniquement des différences de terminologie. Ce ne sont pas des divergences de fond.

73 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Adopal, paragraphe « Effets indésirables », page 22

74 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie d'Adopal, paragraphe « Effets indésirables », page 22

75 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline, paragraphe « Effets indésirables », page 1747

76 Cf. Dictionnaire Vidal de 1997, monographie de Varnoline, paragraphe « Effets indésirables », page 1747

d. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 2007

Quarante ans après l'autorisation de la contraception en France, on dénombre 32 contraceptifs oraux œstroprogestatifs dans le dictionnaire Vidal. C'est 17 de plus qu'en 1977, 15 de plus qu'en 1987 et 8 de plus qu'en 1997.

Comme en 1997, les rubriques des monographies de 2007 sont assez homogènes. Elles changent quelque peu d'une monographie à l'autre en termes de nombre. Celles qu'on retrouve systématiquement sont les suivantes :

- « Formes/Présentations » ;
- « Composition » ;
- « Indications » ;
- « Posologie/Mode d'administration » ;
- « Contre-indications » ;
- « Mises en garde/Précautions d'emploi » ;
- « Interactions » ;
- « Grossesse/Allaitement » ;
- « Effets indésirables » ;
- « Surdosage » (apparition de cette rubrique de manière systématique alors qu'en 1997, elle n'existait que dans quelques monographies) ;
- « Pharmacodynamie » ;
- « Pharmacocinétique ».

Dans cinq monographies, celles de Belara, Jasmine, Jasminelle, Triafemi et Tricilest, on retrouve la rubrique « Conduite/Utilisation de machines », qui donne des informations sur la compatibilité entre la prise du médicament et la conduite ou l'utilisation d'une machine.

Dans neuf monographies, celles de Belara, Carlin 75/20, Daily Gé, Effézial 75/20, Jasmine, Jasminelle, Méliane, Melodia et Minesse, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit.

Dans douze monographies, celles de Carlin 75/30, Carlin 75/20, Daily Gé, Efézial 75/30, Efézial 75/20, Harmonet, Jasmine, Minulet, Moneva, Phaeva, Tri-Minulet et Trinordiol, on retrouve la rubrique « Conditions de conservation », qui donne des informations sur la manière de conserver au mieux le produit.

Dans le dictionnaire Vidal de 2007, les contraceptifs hormonaux et donc les COC sont classés dans la famille thérapeutique « Gynécologie, Obstétrique » qui regroupe les contraceptifs, les hormones utilisées dans d'autres indications que la contraception et d'autres médicaments utilisés en gynécologie (interruption de grossesse, lactation, ménopause, ocytociques, anti-infectieux, etc.).

Le classement des COC présenté dans ce tableau reprend le classement des COC qui est fait dans le dictionnaire Vidal de 2007. On ne tiendra pas compte des comprimés placebo pour Melodia, Minesse et Varnoline continu.

Numéro	Nom de marque	Molécule œstrogénique	Dose molécule œstrogénique	Molécule progestative	Dose molécule progestative
Minidosés : < ou = à 0,04 mg d'éthinylœstradiol					
Monophasiques					
1	Belara	Ethinylœstradiol	30 µg	Chlormadinone	2 mg
2	Carlin	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
3	Carlin	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
4	Cilest	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	250 µg
5	Cycléane	Ethinylœstradiol	20 µg	Désogestrel	150 µg
6	Cycléane	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
7	Efézial	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
8	Efézial	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
9	Harmonet	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
10	Jasmine	Ethinylœstradiol	30 µg	Drospirénone	3 mg
11	Jasminelle	Ethinylœstradiol	20 µg	Drospirénone	3 mg
12	Ludeal Gé	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
13	Méliane	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
14	Melodia	Ethinylœstradiol	15 µg	Gestodène	60 µg
15	Mercilon	Ethinylœstradiol	20 µg	Désogestrel	150 µg
16	Minesse	Ethinylœstradiol	15 µg	Gestodène	60 µg
17	Minidril	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
18	Minulet	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg

19	Moneva	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
20	Ortho-Novum	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	1 mg
21	Varnoline	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
22	Varnoline continu	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
Biphasiques					
23	Adepal	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Lévonorgestrel	150/200 µg
24	Miniphase	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Noréthistérone	1/2 mg
Triphasiques					
25	Daily Gé	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
26	Phaeva	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Gestodène	50/70/100 µg
27	Triafemi	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	180/215/250 µg
28	Tricilest	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	180/215/250 µg
29	Triella	Ethinylœstradiol	35 µg	Noréthistérone	0,5/0,75/1 mg
30	Tri-Minulet	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Gestodène	50/70/100 µg
31	Trinordiol	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
Normodosés : 0,05 mg d'éthinylœstradiol : monophasiques					
32	Stédiril	Ethinylœstradiol	50 µg	Norgestrel	500 µg

Par rapport à 1997, on constate la disparition de 5 monographies : Effiprev, Milli Anovlar, Ovanon, Physiostat et Planor. Par ailleurs, il y a 13 nouveautés : Belara, Carlin 75/30, Carlin 75/20, Daily Gé, Efézial 75/30, Efézial 75/20, Jasmine, Jasminelle, Ludeal Gé, Melodia, Minesse, Triafemi et Tricilest.

On observe que le dosage d'éthinylœstradiol est encore en baisse. Seule une monographie sur 32 a un dosage de 50 µg d'éthinylœstradiol, soit 3 % des contraceptifs du tableau. Ce chiffre est à mettre en rapport avec les pourcentages de 21 % pour 1997, 47 % pour 1987 et 80 % pour 1977. La diminution est donc très nettement marquée. Concernant les dosages de progestatifs, la tendance est également à la baisse. Les dosages de 500 µg ou moins sont plus fréquents : 26 sur 32 soit 81 % des contraceptifs du tableau. On le rappelle, seuls 4 contraceptifs avaient un dosage en progestatifs inférieur à 1 mg en 1977 et 7 en 1987. Et 17 contraceptifs avaient un dosage en progestatifs inférieur ou égal à 500 µg en 1997. Les 6 contraceptifs restant possèdent au moins un comprimé dont le dosage en progestatif est de 1 mg ou plus. Alors qu'en 1987 et 1997 le dosage maximum en progestatif était de 2 mg, on constate l'apparition de deux monographies pour lesquelles le dosage en progestatif est de 3 mg. Il s'agit de Jasmine et Jasminelle qui contiennent de la drospirénone.

Dans les monographies de 2007, on n'observe plus du tout de dose par conditionnement, c'est-à-dire par plaquette ou par trois plaquettes, ou de dose totale d'hormones par comprimé qui confond la quantité d'éthinylœstradiol avec celle de progestatifs. Seule la dose de chaque hormone par comprimé est mentionnée.

En 2007, on observe deux modèles de structuration de la monographie :

- Un premier groupe rassemble Adepal, Carlin 75/30, Efézial 75/30, Harmonet, Melodia, Minesse, Minidril, Minulet, Stédiril, Tri-Minulet et Trinordiol. Pour ces monographies, les textes sont plus longs et détaillés.
- Un second groupe rassemble Carlin 75/20, Cilest, Cycléane 30, Cycléane 20, Daily Gé, Efézial 75/20, Ludeal Gé, Méliane, Mercilon, Miniphase, Moneva, Ortho-Novum, Phaeva, Triafemi, Tricilest, Triella, Varnoline et Varnoline continu. Pour ces monographies, les textes sont moins longs et moins détaillés et ressemblent d'avantage aux monographies de 1997.

Par ailleurs, les monographies de Belara, Jasmine et Jasminelle ne se ressemblent pas entre elles ni aux deux groupes cités ci-dessus.

Dans un souci de simplification, nous choisirons Adepal pour représenter le premier groupe, et Cilest pour représenter le second dans la suite de ce travail.

Indications

En ce qui concerne les indications, la majorité des COC de 2007 (30 sur 32) ont seulement l'indication contraception orale. Pour seulement deux d'entre eux, Triafemi et Tricilest, l'indication est « *Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ; ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire.* »⁷⁷ Il n'existe plus de contraceptif possédant des indications plus variées en 2007, comme c'était le cas pour certains contraceptifs en 1997.

Posologie/Mode d'administration

En rubrique « Posologie et Mode d'administration », on distingue deux types de présentation de l'information. Les monographies qui sont sur le modèle de Cilest d'un côté, et toutes les autres de l'autre. Pour Cilest et les 17 monographies qui lui ressemblent, le texte est assez court et ressemble à

77 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Triafemi, paragraphe « Indications », page 2242

ce qu'on pouvait lire dans les monographies de 1997.

Comme en 1997, les informations qui apparaissent dans toutes les monographies sont la prise régulière et sans oubli du contraceptif à raison d'un comprimé par jour à heure fixe pendant 21, 22 ou 28 jours consécutifs, suivis d'un arrêt de 7 ou 6 jours ou sans arrêt entre chaque plaquette, ainsi qu'une information sur le début de la prise des comprimés (en général le premier jour des règles). Ce qui est nouveau par rapport à 1997 et qui apparaît systématiquement est une information sur le relais d'un autre contraceptif œstroprogestatif (le premier comprimé doit être pris après un arrêt de sept, six ou zéro jours selon que la précédente plaquette comprenait 21, 22 ou 28 comprimés) ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés. Dans la monographie de Belara, il est précisé qu'il faut de préférence administrer le comprimé le soir au coucher. Cette information semble plus relever d'une habitude à prendre pour éviter un oubli plutôt que d'une consigne à valeur scientifique. Concernant les contraceptifs contenant des comprimés à dosages différents sur la même plaquette, des indications sur l'ordre dans lequel il faut les prendre sont données en fonction de la couleur des comprimés.

Pour les 14 monographies qui ne sont pas dans le groupe de Cilest, le texte en « Posologie/Mode d'administration » est largement plus détaillé. La structuration est la même pour tous. Un premier paragraphe donne des informations sur le mode d'administration. Puis il y a un paragraphe sur l'instauration du traitement selon le mode de contraception utilisé précédemment. Vient ensuite un paragraphe sur la conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés, puis en cas de troubles gastro-intestinaux. Les monographies de Jasmine et Jasminelle possèdent un dernier paragraphe qui porte sur les moyens de retarder les règles.

Le paragraphe sur l'instauration du traitement est long et détaillé dans les monographies de 2007. Différents cas sont mentionnés. Si la femme ne prenait pas de contraception hormonale le mois précédent, elle doit prendre le premier comprimé le premier jour des règles. Si elle prenait un contraceptif œstroprogestatif, elle doit prendre le premier comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif de sa précédente plaquette. Si elle prenait une contraception uniquement progestative, le relais peut se faire à n'importe quel moment du cycle. Si elle avait un implant ou un dispositif intra-utérin, le relais doit se faire le jour du retrait. Si elle utilisait une contraception injectable, le relais doit se faire le jour prévu pour l'injection suivante. Dans ces trois derniers cas, une méthode de contraception mécanique doit être utilisée les sept premiers jours de traitement. Les cas d'une instauration de traitement après une fausse-couche, une interruption de grossesse ou un accouchement sont également cités.

Les consignes en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés afin d'éviter le risque d'échec thérapeutique sont longues et détaillées. Deux cas sont distingués. Si l'oubli est inférieur à 12 heures, la patiente peut prendre le comprimé oublié et continuer le traitement normalement. La sécurité contraceptive n'est pas remise en cause. Cependant, si l'oubli est supérieur à 12 heures, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Il est conseillé de prendre immédiatement le comprimé oublié et de continuer à prendre les comprimés jusqu'à la fin de la plaquette, mais d'utiliser un autre moyen de contraception parallèlement pendant 7 jours, et de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de commencer la nouvelle plaquette. Pour Jasmine et Jasminelle, les conseils sont différents selon que l'oubli est situé dans la première, la deuxième ou la troisième semaine de la prise de comprimés actifs. Il est parfois également rappelé que si l'hémorragie de privation ne survient pas, le premier réflexe à avoir est de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de continuer la prise du contraceptif.

Alors qu'en 1997, seule la monographie de Varnoline continu évoquait le risque de diminution de l'efficacité contraceptive en cas de troubles gastro-intestinaux, ce phénomène est largement décrit dans les monographies des COC de 2007. Il est précisé que si des troubles gastro-intestinaux surviennent dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé, tels que des vomissements ou une diarrhée sévère, la conduite à tenir est la même qu'en cas d'oubli d'un comprimé de moins de 12 heures : reprendre un comprimé (si besoin d'une autre plaquette) et continuer la prise normale des comprimés jusqu'à la fin de la plaquette en cours. Cependant, si les troubles se répètent sur plusieurs jours, il est préconisé d'utiliser une autre méthode de contraception de type mécanique jusqu'à la fin du cycle.

Les monographies de Jasmine et Jasminelle possèdent un dernier paragraphe qui porte sur les moyens de retarder les règles. Il suffit pour cela d'enchaîner deux plaquettes sans laisser l'intervalle réglementaire de sept jours. Il est également possible de réduire cet intervalle d'autant de jours qu'on le souhaite tant qu'il reste inférieur à sept. Cependant, plus cet intervalle est petit, plus les risques d'absence d'hémorragies de privation et de survenue de spotting ou de métrorragies au cours du cycle suivant sont grands.

Contre-indications

En 2007, les contre-indications sont encore moins homogènes entre elles qu'elles ne l'étaient en 1997.

Les monographies qui sont sur le modèle de Cilest conservent la même structuration des contre-indications qu'en 1997 avec une division en contre-indications absolues et contre-indications relatives.

Les contre-indications absolues qui reviennent dans la plupart de ces monographies ressemblent fortement à celles qu'on pouvait lire dans les monographies de 1997 : maladies ou antécédents thrombo-emboliques (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite et embolie pulmonaire), affections cardiovasculaires telles que hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies et troubles du rythme thrombogènes, pathologie oculaire d'origine vasculaire, diabète avec complications vasculaires (micro ou macroangiopathie), tumeurs malignes du sein et de l'utérus, affections hépatiques sévères ou récentes, tumeurs hypophysaires, hémorragies génitales non diagnostiquées, connectivites, porphyries et association avec le ritonavir. Les contre-indications relatives qui reviennent le plus souvent dans le texte de ces monographies de 2007 sont également presque les mêmes qu'en 1997. Il s'agit du tabagisme, des affections métaboliques telles que diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycémie, hypercholestérolémie) et obésité, de l'otosclérose, des tumeurs bénignes du sein, des dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome), des galactorrhées avec ou sans augmentation de prolactine, de l'insuffisance rénale, de la cholestase récurrente ou du prurit récidivant lors d'une grossesse, de l'herpès gestationis, de l'association avec les inducteurs enzymatiques et de l'allaitement.

Dans toutes les autres monographies, la division en contre-indications absolues et relatives n'existe plus. Nous comprenons donc que toutes les contre-indications citées dans ces textes sont des contre-indications absolues. Les textes des contre-indications des monographies qui sont sur le modèle d'Adepal, de Jasmine et Jasminelle sont presque de la même taille que le texte des contre-indications des monographies qui sont sur le modèle de Cilest.

Dans ces monographies, les contre-indications supplémentaires à celles que nous avons précédemment citées sont : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, prodromes de thrombose tels qu'angor ou accident ischémique transitoire, prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles, maladie cérébrovasculaire, toute tumeur œstrogénodépendante connue ou suspectée, antécédent d'affection hépatique sévère, tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne, adénome ou carcinome hépatique, antécédent de migraine accompagnée de signes neurologiques focalisés et présence ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycémie sévère.

Les contre-indications de Belara sont quant à elles beaucoup plus nombreuses et détaillées. Dans sa monographie, les contre-indications supplémentaires à celles que nous avons précédemment citées sont : opération chirurgicale planifiée, immobilisation prolongée, maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire, douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale, symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus, troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition, troubles moteurs (en particulier parésie), crises d'épilepsie répétées, dépression sévère, antécédents d'otospongiose survenue au cours d'une grossesse précédente et aménorrhée inexplicée.

Pour conclure, les contre-indications des COC de 2007 sont beaucoup plus nombreuses et détaillées que celles de 1997. Ce n'est cependant pas le cas dans toutes les monographies. Certaines présentent presque les mêmes contre-indications qu'en 1997.

Mises en garde/Précautions d'emploi

Les rubriques « Mises en garde/Précautions d'emploi » des monographies de 2007 changent et augmentent considérablement en termes de volume par rapport à 1997. La division en deux paragraphes « Mises en garde » et « Précautions d'emploi » apparaît encore dans certaines monographies, notamment dans celle de Cilest. L'information est très riche. Elle est divisée en trois principaux sous-paragraphes : le risque thrombo-embolique, le risque de tumeur, et les autres risques. Les examens médicaux accompagnant la prise d'une COC, le risque d'inefficacité et de troubles du cycle sont également évoqués.

Les risques thrombo-emboliques artériels et veineux sont mentionnés en premier dans toutes les monographies de 2007 au sein d'un paragraphe contenant de nombreuses informations. On devine une large prise de conscience de ces risques par rapport à 1997 et la mise en place de mesures afin de les prévenir. Il est écrit que ces risques sont plus importants la première année d'utilisation. Une recherche d'antécédents thrombo-emboliques personnels et familiaux chez la patiente est indispensable en amont de la prescription. Il convient d'arrêter le traitement en cas de signes pouvant faire craindre la survenue d'une atteinte vasculaire tels que des troubles oculaires ou une élévation de la pression artérielle. Une liste des facteurs de risque thrombo-embolique est donnée avec notamment l'obésité, le tabagisme, l'immobilisation prolongée, l'âge, certaines affections cardiovasculaires, les migraines et les thrombophilies.

Les risques de survenue de tumeurs bénignes ou malignes sont évoqués en second, d'une part les cancers gynécologiques (du sein, du col de l'utérus, de l'ovaire et de l'endomètre) et d'autre part les tumeurs hépatiques. Concernant les cancers du sein, il est fait mention d'une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales mettant en évidence une augmentation légère des risques de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette augmentation serait transitoire et disparaîtrait au bout de 10 ans après l'arrêt du COC. Concernant les cancers du col de l'utérus, il est fait mention d'études épidémiologiques qui suggéreraient l'association entre la prise de COC au long cours et l'augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Cependant, il n'est pas encore établi si cette augmentation du risque est liée au COC ou bien à d'autres facteurs tels que le comportement sexuel ou le papillomavirus humain. Au sujet des cancers de l'ovaire et de l'endomètre, la COC agirait comme facteur protecteur. En ce qui concerne le risque de tumeurs hépatiques, elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être malignes, allant dans de très rares cas jusqu'à l'hémorragie intra-abdominale pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Par mesure de précaution, il est conseillé de suspendre le traitement en cas de modification de la fonction hépatique sous COC. Une phrase rassure cependant les patientes sur ces risques liés aux COC : « *Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques éventuels.* »⁷⁸

D'autres risques liés aux COC sont développés dans les monographies de 2007, notamment ceux de céphalées et d'hypertension artérielle dans la monographie d'Adepal. Les risques suivants sont également mentionnés : affection métabolique, diabète, hyperlipidémie, dépression, herpès, pancréatite et chloasma. Certains terrains surexposent aux risques des COC et nécessitent une surveillance particulière, notamment l'obésité, les tumeurs bénignes du sein, l'épilepsie, les migraines, l'asthme, les troubles cardiaques, vasculaires, rénaux ou hépatiques, la dépression, un chloasma lors d'une grossesse précédente et l'angio-œdème héréditaire.

Des examens médicaux sont à pratiquer avant de commencer une contraception. Un examen médical clinique complet est recommandé avec un relevé du poids, une prise de la tension artérielle, une palpation des seins, de l'abdomen et de l'appareil génital, et un frottis du col de l'utérus. Sur le plan des examens biologiques, il est recommandé de mesurer la triglycémie, la cholestérolémie et la glycémie. Il convient de rechercher les antécédents personnels et familiaux pouvant aggraver les risques liés à l'utilisation des COC. Le médecin qui prescrit la contraception devra également s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant de commencer le traitement. Ces examens devront être répétés régulièrement au cours du traitement. La fréquence d'une fois par an est évoquée dans la

78 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie d'Adepal, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page

monographie de Belara.

Le risque d'inefficacité en cas d'oubli de comprimé, de diarrhées et/ou de vomissements, d'interactions médicamenteuses ou plus rarement de troubles métaboliques est également mentionné.

En ce qui concerne les troubles du cycle, il est évoqué le risque de métrorragies et de spottings, notamment durant les premiers mois d'utilisation. S'ils persistent plus de trois mois ou bien s'ils surviennent alors que les cycles étaient normaux jusque là, il est recommandé d'investiguer afin d'en déterminer la cause. Inversement, il se peut que l'hémorragie de privation ne se produise pas entre deux plaquettes, notamment en début de traitement. Si cela survient deux mois d'affilée ou bien si le COC n'a pas été pris correctement, il convient de vérifier que la patiente n'est pas enceinte avant de poursuivre le traitement.

Pour conclure, les mises en garde et précautions d'emploi prennent une importance considérable en 2007, et insistent particulièrement sur les risques thrombo-emboliques et de cancers liés aux COC.

Interactions

La rubrique « Interactions » de la plupart des monographies de 2007 a peu évolué par rapport à 1997. C'est le cas d'Adepal et de Cilest, ainsi que des monographies qui sont sur ces modèles. La plupart des inducteurs enzymatiques cités en 1997 le sont à nouveau en 2007 : les anticonvulsivants (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la carbamazépine), la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et le modafinil. Deux inducteurs enzymatiques supplémentaires sont cités en 2007. Il s'agit du topiramate et du millepertuis. La flunarizine est également citée pour la même raison qu'en 1997, c'est-à-dire pour le risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine. En revanche, les barbituriques, la phénylbutazone et la ciclosporine ne sont plus cités dans ces monographies. Ce qui est nouveau en 2007 est une interaction importante avec le ritonavir, qui apparaît même en contre-indication dans certaines monographies. Le risque lié à cette interaction est la diminution de l'efficacité contraceptive par baisse de la concentration en œstrogènes. Il est recommandé dans ce cas d'utiliser une autre méthode contraceptive. Une interaction supplémentaire citée en 2007 est la troléandomycine qui peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique lors de sa prise concomitante avec des COC.

Les monographies de Belara, Jasmine et Jasminelle possèdent des textes beaucoup plus longs et

détaillés en rubrique « Interactions ». De nombreuses interactions supplémentaires sont citées comme par exemple les médicaments augmentant la motilité gastro-intestinale (métoclopramide) ou altérant l'absorption (charbon actif), certains antibiotiques réduisant la circulation entérohépatique des œstrogènes (ampicilline, tétracycline), les substances inhibant la sulfatation de l'éthinylœstradiol au niveau intestinal (acide ascorbique, paracétamol), l'atorvastatine qui augmente de 20 % l'aire sous la courbe de l'éthinylœstradiol, les substances inhibitrices enzymatiques au niveau hépatique, les benzodiazépines métabolisées par hydroxylation, ou encore l'insuline et les antidiabétiques oraux dont le besoin peut être modifié en raison des effets des COC sur la tolérance au glucose.

Dans ces trois monographies, le risque d'interactions avec certains examens de laboratoire est cité. *« Les résultats de certains tests biologiques incluant les tests fonctionnels hépatiques, surrénales et thyroïdiennes, les taux plasmatiques de certaines protéines (lipoprotéines, SHBG), les métabolites carbohydrates, et les facteurs de la coagulation et de fibrinolyse peuvent être perturbés lors de l'administration concomitante d'une COC. Ces perturbations dépendent partiellement de la dose et de la nature des hormones utilisées. »*⁷⁹ En 1997, il n'était mentionné qu'une augmentation potentielle de la créatininémie et des transaminases.

Pour Jasmine et Jasminelle qui contiennent de la drospirénone, un progestatif antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique, un risque supplémentaire est évoqué en cas d'association avec des médicaments susceptibles d'accroître la kaliémie (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, antagonistes de l'aldostérone, diurétiques hyperkaliémisants ou anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours). Le risque d'augmentation de la kaliémie n'est pas significatif si la patiente possède une fonction rénale normale. Il est à surveiller en cas d'insuffisance rénale. Dans tous les cas, il est recommandé de doser la kaliémie lors du premier cycle de traitement.

Pour conclure, le paragraphe « Interactions » prend de l'ampleur en 2007 par rapport à 1997. Les deux nouveautés importantes sont la contre-indication de l'association entre le ritonavir et les COC, et le risque d'interactions avec certains tests biologiques.

Grossesse/Allaitement

Dans la rubrique « Grossesse/Allaitement », le texte est assez homogène d'une monographie à

⁷⁹ Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Belara, paragraphe « Interactions », page 239

l'autre et ressemble à ce qu'on pouvait lire dans les monographies de 1997, mais avec plus de précisions. Les COC ne sont pas indiqués au cours de la grossesse. Il est préférable de s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement et d'arrêter immédiatement le traitement en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement. Il est cependant écrit qu'il n'y a pas de risque tératogène connu en cas de prise accidentelle de COC pendant la grossesse, bien que ce risque soit décrit chez l'animal dans certaines études. L'interruption de grossesse n'est pas justifiée en cas de découverte d'une grossesse sous COC. Pour Jasmine et Jasminelle, il est écrit qu'il n'y a pas assez de données pour conclure à d'éventuels effets néfastes sur la grossesse, sur la santé du fœtus et/ou du nouveau-né. En revanche, la prise de COC est déconseillée pendant l'allaitement pour deux raisons. D'une part parce qu'il y a un risque de modification de la quantité et d'altération de la qualité du lait. Et d'autre part parce que les hormones de synthèse et/ou leurs métabolites peuvent passer dans le lait en quantités suffisamment importantes pour avoir des effets sur l'enfant allaité. Ces effets ne sont cependant pas précisés. En cas d'allaitement, il est donc préconisé d'utiliser une autre méthode de contraception.

Surdosage

La rubrique « Surdosage » apparaît pour la première fois de manière systématique en 2007, alors qu'elle n'apparaissait que dans quatre monographies en 1997. Le texte est assez homogène d'une monographie à l'autre. Il est un peu plus long et précis dans la monographie de Belara. En revanche, il est plus réduit dans les monographies qui sont sur le modèle de Cilest. Trois symptômes de surdosage sont cités : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'y a en principe pas d'effets indésirables graves qui ont été observés suite à un surdosage. Il est également précisé qu'il n'existe pas d'antidote et que le traitement doit être symptomatique. Une phrase supplémentaire apparaît dans la monographie de Belara : « *Un monitoring des électrolytes et des paramètres hépatiques peut être nécessaire dans de rares cas.* »⁸⁰

Pharmacodynamie

Les quatre informations principales citées dans la rubrique « Pharmacodynamie » des monographies de 2007 sont : le code ATC, le type de contraceptif, l'indice de Pearl et le mécanisme d'action. Ces informations apparaissaient déjà en 1997, mais pas dans toutes les monographies. Dans certaines monographies, il y a également des informations sur certains effets supplémentaires du médicament dus à la pharmacodynamie des COC.

80 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Belara, paragraphe « Surdosage », page 239

Le code ATC est mentionné de manière plus détaillée qu'en 1997. Il est plus ou moins précis selon les monographies : G03AB03 (système génito-urinaire et hormones sexuelles) pour Adepal, G03AA (hormones sexuelles) pour Belara et Jasmine, G03A (système génito-urinaire et hormones sexuelles) pour Cilest, et G03AA12 (progestatifs et œstrogènes, associations fixes) pour Jasminelle.

Il est également fait mention du type de contraceptif : œstroprogestatif combiné, minidosé ou normodosé ; monophasique, biphasique ou triphasique. Il est parfois précisé si le contraceptif est séquentiel ou non.

Comme en 1997, l'indice de Pearl est mentionné dans la plupart des monographies. Cet indice est de : zéro pour Adepal ; 0,31 pour Jasminelle ; 0,698 pour Belara (ou 0,291 si on ne prend pas en considération les grossesses qui sont dues à des erreurs d'administration, à des maladies associées entraînant des vomissements ou à des interactions médicamenteuses diminuant l'efficacité contraceptive) ; 0,43 en moyenne (compris entre zéro et 0,73 en fonction des études) pour Cilest ; non mentionné pour Jasmine. Comme en 1997, il est fait référence à des études cliniques puisque le nombre de cycles sur lesquels l'indice a été calculé est mentionné (exemple : 8150 cycles pour Adepal).

En ce qui concerne le mécanisme d'action, il est écrit que l'efficacité contraceptive est le résultat de trois mécanismes complémentaires dont il était déjà fait mention en 1997 : l'inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par suppression de la sécrétion des gonadotrophines, l'imperméabilisation de la glaire cervicale à la migration des spermatozoïdes et l'impossibilité de nidation de l'œuf humain au niveau de l'endomètre.

En ce qui concerne les effets supplémentaires dus à la pharmacodynamie des COC, il est précisé dans la monographie de Belara que l'acétate de chlormadinone est un progestatif anti-androgène qui agit en déplaçant les androgènes de leurs récepteurs. La monographie de Cilest, qui contient du norgestimate, un progestatif de troisième génération de la classe thérapeutique des gonanes met en garde sur l'augmentation des taux de triglycérides, de HDL cholestérol et de SHBG et sur la diminution de la testostérone libre. Dans les monographies de Jasmine et Jasminelle, il est écrit que la drospirénone possède des effets anti-androgéniques et anti-minéralocorticoïdes. Il y est également écrit que *« l'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) réduit la risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux faiblement dosés. »*⁸¹

81 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Jasmine, paragraphe « Pharmacodynamie », page 1133

La rubrique « Pharmacodynamie » des COC de 2007 cite donc de nombreuses informations déjà présentes en 1997, mais des précisions sont apportées, notamment sur le code ATC.

Pharmacocinétique

En 2007, la rubrique « Pharmacocinétique » s'est largement enrichie par rapport à 1997. La structure du texte est presque la même dans toutes les monographies. Pour chacune des deux molécules de l'association œstroprogestative, il est précisé comment elle est absorbée, distribuée dans l'organisme, métabolisée puis éliminée. Concernant Cilest et les monographies qui sont sur son modèle, la rubrique « Pharmacocinétique » est beaucoup moins détaillée que dans les autres monographies. Dans les monographies de Jasmine et Jasminelle, un autre point est abordé. Il s'agit des conditions à l'état d'équilibre. Pour Jasminelle, il est aussi précisé les différences attendues dans la pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques par rapport aux patients sains.

Comme en 1997, les notions de premier passage hépatique, biodisponibilité, liaison aux protéines plasmatiques, pic plasmatique, métabolites, demi-vie et cycle entérohépatique sont mentionnées.

Les notions supplémentaires évoquées dans les monographies de 2007 sont : le stockage du progestatif de Belara dans les tissus adipeux, et pour Jasmine et Jasminelle, les conséquences nulles de la prise d'aliments sur la biodisponibilité, le volume de distribution et les cytochromes hépatiques, notamment l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 ou CYP3A4.

La pharmacocinétique des molécules est beaucoup plus détaillée en 2007 par rapport à 1997, notamment en ce qui concerne le métabolisme.

Conduite/Utilisation de machines

Dans cinq monographies, celles de Belara, Jasmine, Jasminelle, Triafemi et Tricilest, on retrouve la rubrique « Conduite/Utilisation de machines », qui donne des informations sur la compatibilité entre la prise du médicament et la conduite ou l'utilisation d'une machine. Cette information n'apparaissait pas en 1997. L'information à ce sujet est unanime : il n'y a pas d'effet observé sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Sécurité Préclinique

Dans neuf monographies, celles de Belara, Carlin 75/20, Daily Gé, Effézial 75/20, Jasmine, Jasminelle, Méliane, Melodia et Minesse, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit. Cette rubrique n'apparaissait que dans deux monographies en 1997. Pour cinq monographies, celles de Carlin 75/20, Effézial 75/20, Méliane, Melodia et Minesse, il n'y a pas d'évolution de l'information par rapport à 1997. Dans la monographie de Daily Gé, il est écrit qu'une étude menée chez la rate avec cette association d'hormones ne révèle aucun effet toxique chez la génération suivante. En revanche, dans les monographies de Belara, Jasmine et Jasminelle, des risques supplémentaires sont mentionnés par rapport à 1997.

Les études toxicologiques menées en 2007 sont les mêmes qu'en 1997 :

- Des études de toxicité aiguë : aucun risque n'a été mis en évidence.
- Des études de toxicité chronique : aucun risque n'a été mis en évidence mis à part ceux décrits dans les autres rubriques de la monographie.
- Des études de carcinogénèse : aucun risque n'a été mis en évidence mis à part ceux décrits dans les autres rubriques de la monographie. On rappelle que les stéroïdes sexuels peuvent être à l'origine de tumeurs hormonodépendantes.
- Des études d'embryotoxicité, de tératogénèse et de reprotoxicité : des effets embryolétaux avec des anomalies des voies urogénitales et une féminisation des fœtus mâles ont été observés chez certaines espèces⁸². Un effet sur la différenciation sexuelle des fœtus rat a été observé dans des études menées avec la drospirénone, le progestatif de Jasmine et Jasminelle. En cas de découverte d'une grossesse sous COC, il convient d'arrêter immédiatement le traitement.
- Des études de mutagénèse : aucun risque n'a été mis en évidence mis à part ceux décrits dans les autres rubriques de la monographie.

Ce qui est nouveau par rapport à 1997 est la mention des risques d'embryotoxicité et de tératogénèse dans les textes de certaines monographies. Bien que ce risque ne soit pas mentionné dans toutes les monographies, il est généralisé. En effet, il est en partie dû à l'éthinylœstradiol⁸³, l'œstrogène de synthèse présent dans tous les contraceptifs faisant l'objet de notre étude jusqu'en 2007 inclus.

82 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Belara, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 239

83 Cf. Dictionnaire Vidal de 2007, monographie de Belara, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 239

Conditions de conservation

Dans douze monographies, celles de Carlin 75/30, Carlin 75/20, Daily Gé, Efézial 75/30, Efézial 75/20, Harmonet, Jasmine, Minulet, Moneva, Phaeva, Tri-Minulet et Trinordiol, on retrouve la rubrique « Conditions de conservation », qui donne des informations sur la manière de conserver au mieux le produit. Cette rubrique n'apparaissait que dans cinq monographies en 1997. L'information sur la température maximale de conservation évolue. En 1997, elle était de 25°C. En 2007, elle est tantôt de 25°C, tantôt de 30°C. Elle n'est parfois pas précisée. Concernant Minulet, le médicament doit être conservé à température ambiante. Dans les monographies de Minulet, Moneva et Phaeva, il est écrit que le médicament doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Dans la monographie de Jasmine, il est écrit que le médicament doit être conservé dans son emballage extérieur.

Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des COC de 2007. Les numéros de la première ligne de 1 à 32 font référence aux numéros attribués à chaque COC dans le tableau de classement des COC de 2007 (voir plus haut).

Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
Céphalée (banale) = Mal de tête	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Céphalée importante et/ou inhabituelle		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vertiges	X	X		X	X	X	X				X	X	X						X	X	X	X		X	X	X	X	X	X				
Paresthésie											X																						
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irrégulier = Spottings	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vaginite			X					X	X	X	X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Vulvovaginite = Troubles vulvovaginaux	X										X																						
Candidose											X																						
Candidoses vaginales	X		X					X	X	X	X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Herpès simplex											X																						
Cystite											X																						
Réaction allergique											X																						
Réaction anaphylactique			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Urticaire	X		X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Angio-cœdème			X					X	X		X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Troubles circulatoires sévères			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Troubles respiratoires sévères			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Modification de l'appétit			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Augmentation de l'appétit	X										X																						
Intolérance au glucose			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Troubles de l'humeur = Modification de l'humeur			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Labilité émotionnelle											X																						
Dépression = État dépressif	X		X					X	X	X	X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Troubles du sommeil											X																						
Modification de la libido		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diminution de la libido	X										X																						
Nervosité	X		X					X	X		X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Étourdissement			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Irritabilité	X	X		X	X	X	X					X	X		X					X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Modification de la vision = Troubles visuels	X	X		X	X	X	X				X	X	X		X					X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irritation oculaire par les lentilles de contact	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conjonctivite	X																																
Névrite optique			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Thrombose vasculaire rétinienne			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Perte brutale de l'audition = Hypoacousie	X									X																							
Acouphène	X																																
Troubles digestifs = Troubles gastro-intestinaux											X																						
Nausées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vomissement	X		X					X	X	X	X			X		X	X	X					X								X	X	X
Gastro-entérite											X																						
Douleur abdominale	X		X					X	X		X			X		X	X	X					X							X	X	X	
Douleur abdominale basse	X																																
Crampes abdominales			X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Ballonnement	X		X					X	X					X		X	X	X					X							X	X	X	
Diarrhée	X										X																						
Constipation											X																						
Maladie de Crohn											X	X																					
Aggravation de la maladie de Crohn	X										X	X																					
Colite hémorragique											X	X																					
Aggravation de colite ulcérate/hémorragique	X										X	X																					
Épilepsie											X	X																					
Exacerbation d'une comitialité/épilepsie		X		X	X	X	X				X	X	X	X		X					X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Migraine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aggravation de migraine											X	X																					

En ce qui concerne les effets indésirables, on observe une augmentation considérable du nombre d'effets indésirables cités par rapport à 1997. Le texte donne beaucoup plus de détails sur les effets indésirables que dix ans auparavant.

A l'observation du tableau, il se dégage deux profils de risque majoritaires. Un premier groupe rassemble Adepal, Carlin 75/30, Efézial 75/30, Harmonet, Melodia, Minesse, Minidril, Minulet, Stédiril, Tri-Minulet et Trinordiol. Concernant ces monographies, les effets indésirables sont plus nombreux et détaillés. Ils sont classés selon l'organe ou la fonction physiologique qu'ils atteignent (par exemple système nerveux ou appareil reproductif). Un second groupe rassemble Carlin 75/20, Cilest, Cycléane 30, Cycléane 20, Daily Gé, Efézial 75/20, Ludeal Gé, Méliane, Mercilon, Miniphase, Moneva, Ortho-Novum, Phaeva, Triafemi, Tricilest, Triella, Varnoline et Varnoline continu. Concernant ces monographies, les effets indésirables sont moins nombreux et moins détaillés. Ces listes d'effets indésirables ressemblent d'avantage à ce qu'on pouvait lire en 1997 avec deux groupes d'effets indésirables : d'un côté des effets indésirables relativement rares mais graves, nécessitant l'arrêt du traitement, et de l'autre des effets indésirables plus fréquents mais moins graves, n'empêchant pas la poursuite du traitement, mais pouvant faire envisager un changement de type d'œstroprogestatif.

Belara, Jasmine et Jasminelle ont des profils de risque atypiques et très détaillés.

On note qu'il y a dans la rubrique « Effets indésirables » des renvois à la rubrique « Mises en garde/Précautions d'emploi », notamment en ce qui concerne les effets indésirables graves.

e. Information médicale sur les risques liés à la contraception orale œstroprogestative en 2017

Cinquante ans après l'autorisation de la contraception en France, on dénombre 25 contraceptifs oraux œstroprogestatifs dans le dictionnaire Vidal. C'est 10 de plus qu'en 1977, 8 de plus qu'en 1987, 1 de plus qu'en 1997 et 7 de moins qu'en 2007.

Comme en 1997 et 2007, les rubriques des monographies de 2017 sont assez homogènes. Elles changent quelque peu d'une monographie à l'autre en termes de nombre. Celles qu'on retrouve systématiquement sont les suivantes :

- « Formes/Présentations » ;
- « Composition » ;
- « Indications » ;
- « Posologie/Mode d'administration » ;
- « Contre-indications » ;
- « Mises en garde/Précautions d'emploi » ;
- « Interactions » ;
- « Fertilité/Grossesse/Allaitement » ;
- « Effets indésirables » ;
- « Surdosage » ;
- « Pharmacodynamie » ;
- « Pharmacocinétique » ;
- « Modalités de conservation » (apparition de cette rubrique de manière systématique alors qu'en 2007, elle n'existait que dans quelques monographies).

Dans vingt-trois monographies, c'est-à-dire dans toutes les monographies, excepté celles de Méliane et Melodia, on retrouve la rubrique « Conduite/Utilisation de machines », qui donne des informations sur la compatibilité entre la prise du médicament et la conduite ou l'utilisation d'une machine.

Dans dix-sept monographies, celles de Belara, Belaracontinu, Daily Gé, Jasmine, Jasminelle, Jasminellecontinu, Leeloo Gé, Méliane, Melodia, Mercilon, Minesse, Qlaira, Seasonique, Varnoline, Varnoline continu, Yaz et Zoely, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui

donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit.

Dans vingt-quatre monographies, c'est-à-dire dans toutes les monographies, excepté celle de Trinordiol, on retrouve la rubrique « Modalités manipulation/Élimination », qui donne des informations sur la manière de manipuler et d'éliminer le produit. Cette rubrique n'existait pas en 2007.

Dans le dictionnaire Vidal de 2017, comme en 2007, les contraceptifs hormonaux et donc les COC sont classés dans la famille thérapeutique « Gynécologie, Obstétrique » qui regroupe les contraceptifs, les hormones utilisées dans d'autres indications que la contraception et d'autres médicaments utilisés en gynécologie (interruption de grossesse, lactation, ménopause, ocytociques, anti-infectieux etc.).

Le classement des COC présenté dans ce tableau reprend le classement des COC qui est fait dans le dictionnaire Vidal de 2017. On ne tiendra pas compte des comprimés placebo pour Belaracontin, Jasminellecontin, Melodia, Minesse, Qlaira, Varnoline continu, Yaz et Zoely.

Numéro	Nom de marque	Molécule œstrogénique	Dose molécule œstrogénique	Molécule progestative	Dose molécule progestative
Deuxième génération					
1	Adepal	Ethinylœstradiol	30/40 µg	Lévonorgestrel	150/200 µg
2	Daily Gé	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
3	Leeloo Gé	Ethinylœstradiol	20 µg	Lévonorgestrel	100 µg
4	Ludeal Gé	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
5	Minidril	Ethinylœstradiol	30 µg	Lévonorgestrel	150 µg
6	Seasonique	Ethinylœstradiol	30/10 µg	Lévonorgestrel	150/0 µg
7	Trinordiol	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Lévonorgestrel	50/75/125 µg
Troisième génération					
8	Mercilon	Ethinylœstradiol	20 µg	Désogestrel	150 µg
9	Varnoline	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
10	Varnoline Continu	Ethinylœstradiol	30 µg	Désogestrel	150 µg
11	Harmonet	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
12	Méliane	Ethinylœstradiol	20 µg	Gestodène	75 µg
13	Melodia	Ethinylœstradiol	15 µg	Gestodène	60 µg

14	Minesse	Ethinylœstradiol	15 µg	Gestodène	60 µg
15	Minulet	Ethinylœstradiol	30 µg	Gestodène	75 µg
16	Tri-Minulet	Ethinylœstradiol	30/40/30 µg	Gestodène	50/70/100 µg
17	Triafemi	Ethinylœstradiol	35 µg	Norgestimate	180/215/250 µg
Autres					
18	Belara	Ethinylœstradiol	30 µg	Chlormadinone	2 mg
19	Belaracontin	Ethinylœstradiol	30 µg	Chlormadinone	2 mg
20	Qlaira	Œstradiol valérate	3/2/2/1 mg	Diénogest	0/2/3/0 mg
21	Jasmine	Ethinylœstradiol	30 µg	Drospirénone	3 mg
22	Jasminelle	Ethinylœstradiol	20 µg	Drospirénone	3 mg
23	Jasminellecontin	Ethinylœstradiol	20 µg	Drospirénone	3 mg
24	Yaz	Ethinylœstradiol	20 µg	Drospirénone	3 mg
25	Zoely	Œstradiol hémihydrate	1,5 mg	Nomégestrol	2,5 mg

Par rapport à 2007, on constate la disparition de 14 monographies : Carlin 75/30, Carlin 75/20, Cilest, Cycléane 30, Cycléane 20, Efézial 75/30, Efézial 75/20, Miniphase, Moneva, Ortho-Novum, Phaeva, Stédiril, Tricilest et Triella. Par ailleurs, il y a 7 nouveautés : Belaracontin, Jasminellecontin, Leeloo Gé, Qlaira, Seasonique, Yaz et Zoely.

On observe que le dosage d'éthinylœstradiol est encore en baisse. Il n'y a plus de monographie dont le dosage en éthinylœstradiol est de 50 µg en 2017. Ce chiffre est à mettre en rapport avec les pourcentages de 3 % pour 2007, 21 % pour 1997, 47 % pour 1987 et 80 % pour 1977. La diminution est donc très nettement marquée. On observe cependant l'apparition de deux contraceptifs dont l'œstrogène n'est plus de l'éthinylœstradiol. Il s'agit de Qlaira et Zoely, les pilules semi-naturelles qui contiennent respectivement 1, 2 ou 3 mg d'œstradiol valérate et 1,5 mg d'œstradiol hémihydrate. On peut lire dans les rubriques « Pharmacodynamie » de Qlaira et Zoely les informations suivantes : « *L'estrogène contenu dans Qlaira est le valérate d'estradiol, un ester du 17β-estradiol humain naturel [...]. Cet estrogène diffère des estrogènes que sont l'éthinylœstradiol ou sa prodrogue, le mestranol, [...] par l'absence d'un groupement éthinyl en position 17 alpha.* »⁸⁴ ; « *L'estrogène contenu dans Zoely est le 17β-estradiol, un estrogène naturel identique au 17β-estradiol endogène humain.* »⁸⁵

Concernant les dosages de progestatifs, il y a seulement 17 monographies sur 25, soit 68 % des contraceptifs du tableau, qui possède un dosage en progestatifs de 500 µg ou moins. La tendance

84 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Qlaira, paragraphe « Pharmacodynamie », page 2256

85 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Zoely, paragraphe « Pharmacodynamie », page 3234

n'est donc plus à la baisse. On le rappelle, seuls 4 contraceptifs avaient un dosage en progestatifs inférieur à 1 mg en 1977 et 7 en 1987. De plus, 17 contraceptifs avaient un dosage en progestatifs inférieur ou égal à 500 µg en 1997 et 26 en 2007. Les 8 contraceptifs restant possèdent au moins un comprimé dont le dosage en progestatif est de 2 mg ou plus. Comme en 2007, il y a Jasmine et Jasminelle qui contiennent 3 mg de drospirénone. Jasminellecontinu et Yaz contiennent également 3 mg de drospirénone. Qlaira et Zoely contiennent respectivement zéro, 2 ou 3 mg de diénogest et 2,5 mg de nomégestrol. Enfin, Belara et Belaracontinu contiennent 2 mg de chlormadinone.

Comme en 2007, dans les monographies de 2017, on n'observe plus du tout de dose par conditionnement, c'est-à-dire par plaquette ou par trois plaquettes, ou de dose totale d'hormones par comprimé qui confond la quantité d'éthinylœstradiol avec celle de progestatifs. Seule la dose de chaque hormone par comprimé est mentionnée.

En 2017, on observe un modèle de structuration de la monographie qui est identique dans les monographies d'Adepal, Daily Gé, Harmonet, Ludeal Gé, Minidril, Minulet, Tri-Minulet et Trinordiol. Ces huit monographies ont des textes très similaires. Dans un souci de simplification, nous choisirons Adepal pour représenter ce groupe dans la suite de ce travail.

Par ailleurs, les monographies de Belara et Belaracontinu ont des textes très similaires. Il en est de même pour les monographies de Jasminelle et Jasminellecontinu d'une part et celles de Mercilon, Varnoline et Varnoline Continu d'autre part. Nous nous appuyerons sur les monographies de Belara, Jasminelle et Varnoline pour notre analyse.

Indications

En ce qui concerne les indications, comme en 2007, l'immense majorité des COC de 2017 (23 sur 25) ont seulement l'indication contraception orale. Pour seulement deux d'entre eux, Qlaira et Triafemi, les indications sont légèrement différentes. Pour Qlaira, en plus de l'indication contraception orale, il y a l'indication « *Traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.* »⁸⁶ Pour Triafemi, comme en 2007, l'indication est « *Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ; ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire.* »⁸⁷

86 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Qlaira, paragraphe « Indications », page 2254

87 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Triafemi, paragraphe « Indications », page 2826

De plus, en 2017, la plupart des monographies insistent sur le fait que la décision de prescrire un traitement contraceptif hormonal « doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse »⁸⁸ ainsi que du risque de thrombo-embolie veineuse associé au contraceptif concerné comparé à celui des autres COC disponibles sur le marché. Cette mise en garde qui apparaît dès la rubrique « Indications » en 2017 n'apparaissait pas en 2007. Elle nous rappelle qu'entre temps, le scandale des pilules de troisième et quatrième générations a marqué les esprits en 2013.

Posologie/Mode d'administration

En 2017, le texte de la rubrique « Posologie/Mode d'administration » est plus long et détaillé qu'en 2007 dans la plupart des monographies.

Les informations qui apparaissent dans la plupart des monographies sont : le mode d'utilisation, les modalités d'instauration du traitement, la conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés ou de troubles gastro-intestinaux. Dans certaines monographies, il y a des informations supplémentaires. Il s'agit des moyens de retarder les règles et des recommandations relatives aux populations particulières (enfants et adolescents, insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux et sujets âgés). Cette dernière information n'apparaissait pas en 2007.

Le mode d'utilisation est plus ou moins détaillé selon les monographies. La prise doit être régulière et sans oubli à raison d'un comprimé par jour à heure fixe, suivis ou non d'un arrêt entre chaque plaquette selon si le COC contient des comprimés placebo ou non. En revanche, dans la monographie de Seasonique, on peut lire que ce COC se prend en continu sur une durée de 91 jours. La femme prend un comprimé œstroprogestatif par jour pendant 84 jours, puis alterne avec une période de 7 jours de prise de comprimés contenant uniquement de l'éthinylœstradiol. Une hémorragie de privation survient pendant cette période. Seasonique permet à la femme d'espacer ses hémorragies de privation tous les 3 mois. Concernant les contraceptifs contenant des comprimés à dosages différents sur la même plaquette, des indications sur l'ordre dans lequel il faut les prendre sont données en fonction de la couleur des comprimés. Dans la monographie de Zoely, on peut lire que les comprimés peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Comme en 2007, le paragraphe sur l'instauration du traitement est long et détaillé dans les monographies de 2017. Les cas mentionnés sont quasiment les mêmes qu'en 2007. Si la femme ne

88 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Belara, paragraphe « Indications », page 311

prenait pas de contraception hormonale le mois précédent, elle doit prendre le premier comprimé le premier jour des règles. Si elle prenait un contraceptif œstroprogestatif, elle doit prendre le premier comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif de sa précédente plaquette, ou au plus tard le lendemain du dernier jour de la période habituelle d'arrêt. Il en va de même si elle utilisait un anneau vaginal ou un dispositif transdermique œstroprogestatif. Si elle prenait une contraception uniquement progestative, le relais peut se faire à n'importe quel moment du cycle. Si elle avait un implant ou un dispositif intra-utérin, le relais doit se faire le jour du retrait. Si elle utilisait une contraception injectable, le relais doit se faire le jour prévu pour l'injection suivante. Dans ces trois derniers cas, une méthode de contraception mécanique doit être utilisée les sept premiers jours de traitement. Les cas d'une instauration de traitement après une fausse-couche, une interruption de grossesse ou un accouchement sont également détaillés. Après une interruption de grossesse au premier trimestre de la grossesse, le contraceptif peut être démarré immédiatement. En revanche, après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième ou du troisième trimestre, il est préférable de respecter un délai d'un mois avant de commencer le contraceptif en raison de l'augmentation du risque thrombo-embolique en période post-partum.

Comme en 2007, les consignes en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés afin d'éviter le risque d'échec thérapeutique sont longues et détaillées. Deux cas sont distingués. Si l'oubli est inférieur à 12 heures, la patiente peut prendre le comprimé oublié et continuer le traitement normalement. La sécurité contraceptive n'est pas remise en cause. Cependant, si l'oubli est supérieur à 12 heures, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Dans certaines monographies, comme par exemple celle de Triafemi, il est conseillé de prendre immédiatement le comprimé oublié et de continuer à prendre les comprimés jusqu'à la fin de la plaquette, mais d'utiliser un autre moyen de contraception de type mécanique jusqu'à la reprise de la plaquette suivante. Dans d'autres monographies, comme par exemple celle d'Adepal, les conseils sont différents selon que l'oubli est situé dans la première, la deuxième ou la troisième semaine de la prise de comprimés actifs. Dans les monographies de Qlaira, Seasonique et Zoely, la conduite à tenir est légèrement différente des autres COC et encore plus détaillée en fonction du jour du cycle où a eu lieu l'oubli. Il est également rappelé que si l'hémorragie de privation ne survient pas, le premier réflexe à avoir est de s'assurer de l'absence d'une grossesse avant de continuer la prise du contraceptif.

Comme en 2007, le risque de diminution de l'efficacité contraceptive en cas de troubles gastro-intestinaux est largement décrit dans les monographies des COC de 2017. Il est précisé que si des troubles gastro-intestinaux surviennent dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé, tels que des vomissements ou une diarrhée sévère, la conduite à tenir est la même qu'en cas d'oubli d'un

comprimé de moins de 12 heures : reprendre un comprimé (si besoin d'une autre plaquette) et continuer la prise normale des comprimés jusqu'à la fin de la plaquette en cours. Cependant, si les troubles se répètent sur plusieurs jours, les recommandations en cas d'oubli de plus de 12 heures sont applicables et il est préconisé d'utiliser une autre méthode de contraception de type mécanique jusqu'à la fin du cycle.

Comme Jasmine et Jasminelle en 2007, certaines monographies de 2017 possèdent un paragraphe concernant les moyens de retarder les règles. Il s'agit notamment des monographies de Belara, Jasmine et Zoely. Pour cela, il faut enchaîner deux plaquettes en supprimant l'intervalle sans comprimé ou de comprimés placebo. Il est également possible de réduire cet intervalle d'autant de jours qu'on le souhaite tant qu'il reste inférieur à sa durée réglementaire. Cependant, avec Zoely, il ne faut pas le réduire de plus de quatre jours. Plus cet intervalle est petit, plus les risques d'absence d'hémorragies de privation et de survenue de spotting ou de métrorragies au cours du cycle suivant sont grands.

Des informations propres aux populations particulières (enfants et adolescents, insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux et sujets âgés) apparaissent dans certaines monographies de 2017. Concernant l'enfant et l'adolescent, selon les COC, il est écrit qu'il n'y a pas de différence d'efficacité et de tolérance par rapport à la population adulte, par exemple dans la monographie de Jasmine, ou bien qu'aucune donnée n'est disponible, par exemple dans la monographie de Qlaira. Cela peut s'expliquer par le fait que Qlaira a été mis sur le marché plus récemment que Jasmine. Concernant l'insuffisant hépatique, un renvoi à la rubrique « Contre-indications » rappelle que les COC sont contre-indiqués en cas d'affections hépatiques sévères. Concernant l'insuffisance rénale, il n'y a pas d'étude disponible sur le sujet. Concernant le sujet âgé, il est écrit que les COC ne sont pas indiqués après la ménopause.

Contre-indications

En 2017, les contre-indications sont assez homogènes entre les différentes monographies, excepté la monographie de Belara, qui comme en 2007, est beaucoup plus détaillée à ce sujet.

Il n'y a plus de distinction entre contre-indications absolues et relatives. Excepté dans la monographie de Triafemi où sont citées des situations où le « *médicament est généralement déconseillé* »⁸⁹ qu'on pourrait interpréter comme étant des contre-indications relatives. On y

89 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Triafemi, paragraphe « Contre-indications », page 2826

retrouve le tabagisme, le diabète, les hyperlipidémies, l'obésité, l'otosclérose, les tumeurs bénignes du sein, les dystrophies utérines, l'hyperprolactinémie, l'insuffisance rénale, les cholestases ou prurits récidivants lors d'une grossesse antérieure, l'herpès gestationis, l'association avec les inducteurs enzymatiques et l'allaitement. Cela correspond de très près aux contre-indications relatives qu'on pouvait lire dans les monographies de 2007.

Les contre-indications qui reviennent dans la plupart des monographies, notamment dans les monographies d'Adepal, Jasmine, Méliane, Qlaira, Varnoline et Zoely sont :

- « *Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :*
 - *Thromboembolie veineuse, présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p ex thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).*
 - *Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.*
 - *Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).*
 - *Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).*
- *Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :*
 - *Thromboembolie artérielle, présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p ex infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p ex angine de poitrine).*
 - *Affection cérébrovasculaire, présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p ex accident ischémique transitoire [AIT]).*
 - *Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).*
 - *Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.*
 - *Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ou d'un facteur de risque sévère tel que :*
 - *diabète avec symptômes vasculaires,*
 - *hypertension artérielle sévère,*
 - *dyslipoprotéinémie sévère.*

- *Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques.*
- *Insuffisance rénale sévère ou aiguë.*
- *Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.*
- *Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).*
- *Saignements vaginaux d'origine inconnue.*
- *Hypersensibilité à l'un des composants actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. »⁹⁰*

Comme en 2007, les contre-indications de Belara sont beaucoup plus nombreuses et détaillées. Dans sa monographie, les contre-indications supplémentaires à celles que nous avons précédemment citées pour Jasmine sont :

- *« Diabète déséquilibré.*
- *Hypertension artérielle non contrôlée ou augmentation significative et constante de la pression (valeurs constamment > 90/140 mm Hg). [...]*
- *Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés.*
- *Prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une précédente grossesse ou d'un traitement antérieur par œstrogènes.*
- *Maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire. [...]*
- *Douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale (cf Effets indésirables).*
- *Première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, en particulier la porphyrie acquise). [...]*
- *Troubles graves du métabolisme lipidique.*
- *Pancréatite ou antécédent de pancréatite, si associée à une hypertriglycémie sévère.*
- *Symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus.*
- *Troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition.*
- *Troubles moteurs (en particulier, parésie).*
- *Crises d'épilepsie répétées.*
- *Dépression sévère.*

90 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Jasmine, paragraphe « Contre-indications », page 1445

- *Antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes.*
- *Aménorrhées inexplicables.*
- *Hyperplasie endométriale. [...]*

L'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle constitue une contre-indication (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). »⁹¹

Pour conclure, on constate que les contre-indications de 2017 sont plus homogènes et détaillées qu'en 2007.

Mises en garde/Précautions d'emploi

Les rubriques « Mises en garde/Précautions d'emploi » des monographies de 2017 ressemblent fortement à ce qu'on pouvait lire dans les monographies de 2007. La division en deux paragraphes « Mises en garde » et « Précautions d'emploi » apparaît encore dans certaines monographies, notamment dans celle de Triafemi. L'information est encore plus riche qu'en 2007. Elle s'est particulièrement enrichie en ce qui concerne les risques thrombo-emboliques. Comme en 2007, elle est divisée en trois principaux sous-paragraphes : le risque thrombo-embolique, le risque de tumeur, et les autres risques. Les examens médicaux accompagnant la prise d'une COC, le risque d'inefficacité et de troubles du cycle sont également évoqués.

On voit apparaître une phrase d'introduction dans les monographies de 2017 qui n'apparaissait pas systématiquement en 2007 : *« Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.*

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue. »⁹²

Dans les monographies de Qlaira et Zoely, cette phrase d'introduction est suivie d'une mise en garde concernant les COC contenant de l'œstradiol : *« Aucune étude épidémiologique n'est disponible concernant les effets des pilules estroprogestatives à base d'estradiol/valérate d'estradiol. Toutes les mises en garde et précautions suivantes s'appuient sur les données cliniques et épidémiologiques issues des pilules estroprogestatives à base d'éthinylestradiol. On ne sait pas à ce*

91 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Belara, paragraphe « Contre-indications », page 311

92 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie d'Adepal, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page 65

stade si ces mises en garde et précautions s'appliquent à Qlaira [...]. »⁹³

Comme en 2007, les risques thrombo-emboliques artériels et veineux sont ensuite mentionnés dans toutes les monographies de 2017 au sein d'un paragraphe beaucoup plus riche en informations que dix ans auparavant. Cela est probablement en lien avec le scandale des pilules de troisième et quatrième générations de 2013. Sa médiatisation a permis une prise de conscience plus généralisée de ces risques. Tout doit être mis en place pour prévenir leur apparition. Le risque de développer une thrombo-embolie veineuse est de 2 cas pour 10 000 femmes non-utilisatrices de COC sur une année. Il est multiplié par trois chez une femme utilisant une COC contenant du lévonorgestrel, c'est-à-dire qu'il y aura 5 à 7 cas de thrombo-embolies veineuses pour 10 000 femmes utilisant une COC contenant du lévonorgestrel. Et il est multiplié par cinq chez une femme utilisant une COC contenant du désogestrel, c'est-à-dire qu'il y aura 9 à 12 cas de thrombo-embolie veineuse pour 10 000 femmes utilisant une COC contenant du désogestrel.⁹⁴ Dans 1 à 2 % des cas, la thrombo-embolie veineuse peut être létale. Le médecin doit peser la balance bénéfice/risque de sa prescription et la patiente doit faire un choix éclairé. C'est ce que nous apprend cette phrase de la monographie de Varnoline : *« Le risque de TEV⁹⁵ est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Varnoline, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Varnoline, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus. »⁹⁶* En ce qui concerne le risque de thrombo-embolie artérielle, les données épidémiologiques sont moins développées dans les monographies de 2017. Le médecin doit informer la femme des risques de thromboses qu'elles encourent avec le COC qu'il lui prescrit et de ce risque comparé à celui des autres COC sur le marché.

La liste des facteurs de risque thrombo-embolique est beaucoup plus détaillée qu'en 2007. On y retrouve notamment : obésité, immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute

93 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Qlaira, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page 2254

94 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Varnoline, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page 2945

95 TEV : Thrombo-embolie veineuse

96 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Varnoline, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », pages 2944-2945

intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie, traumatisme majeur, immobilisation temporaire, trajet aérien supérieur à quatre heures, antécédents familiaux de thrombo-embolies veineuses ou artérielles, cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), drépanocytose, âge (en particulier au-delà de 35 ans), tabagisme, hypertension artérielle, migraine, diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque, fibrillation auriculaire et dyslipoprotéinémie. Le médecin doit informer la patiente de ces facteurs de risque.

Les symptômes de thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et autre occlusion vasculaire, notamment oculaire) et artérielle (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde) sont ensuite développés. Les femmes doivent savoir reconnaître ces symptômes. Elles doivent également être informées de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes, en signalant qu'elles utilisent un COC.

Comme en 2007, les risques de survenue de tumeurs bénignes ou malignes sont ensuite évoqués, d'une part les cancers gynécologiques (du sein, du col de l'utérus, de l'ovaire et de l'endomètre) et d'autre part les tumeurs hépatiques. Concernant les cancers du sein, comme en 2007, il est fait mention d'une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales mettant en évidence une augmentation légère des risques de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette augmentation serait transitoire et disparaîtrait au bout de 10 ans après l'arrêt du COC. Concernant les cancers du col de l'utérus, il est fait mention d'études épidémiologiques qui suggéreraient l'association entre la prise de COC au long cours et l'augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Cependant, il n'est pas encore établi si cette augmentation du risque est liée au COC, ou bien à d'autres facteurs, tels que le comportement sexuel ou le papillomavirus humain. Au sujet des cancers de l'ovaire et de l'endomètre, l'utilisation de COC fortement dosés (50 µg d'éthinylœstradiol) agirait comme facteur protecteur. En 2017, plus aucun contraceptif ne contient autant d'éthinylœstradiol. Et il n'y a pas d'étude à ce sujet concernant les COC plus faiblement dosés. En ce qui concerne le risque de tumeurs hépatiques, elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être malignes, allant dans de très rares cas jusqu'à l'hémorragie intra-abdominale pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Si une femme sous COC ressent des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, subit une augmentation du volume du foie, ou présente des signes d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.

Comme en 2007, les risques de céphalées et d'hypertension artérielle sont évoqués en 2017. Le risque de migraine est également cité, notamment dans la monographie d'Adepal. Les risques suivants sont également mentionnés : pancréatite plus fréquente chez les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux, induction ou aggravation des symptômes d'angio-œdème chez les femmes ayant un angio-œdème héréditaire, anomalies hépatiques, résistance périphérique à l'insuline et intolérance au glucose qui nécessitent une surveillance particulière chez les patientes diabétiques. Les pathologies suivantes sont survenues ou se sont aggravées sous COC : ictère et/ou prurit dus à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique et hypoacousie par otosclérose. Des risques d'aggravation de dépression, d'épilepsie ou de maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) sont signalés. Un risque de chloasma est également mentionné. Il est conseillé d'arrêter immédiatement le COC en cas d'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines sous COC, d'augmentation persistante de la tension artérielle ou d'absence de contrôle de la tension artérielle par un traitement, d'anomalies hépatiques graves, et de récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit liés à une cholestase.

En 2017, les recommandations sur les examens médicaux à pratiquer avant de commencer une contraception sont presque les mêmes qu'en 2007. Un examen médical clinique complet est recommandé. Dans la monographie de Belara, il est précisé quels sont ces examens recommandés : prise de la tension artérielle, palpation des seins, de l'abdomen et de l'appareil génital, et frottis du col de l'utérus. Sur le plan des examens biologiques, il n'est plus clairement spécifié quels sont les paramètres à évaluer. Cependant, la lecture de l'ensemble des monographies de 2017 nous apprend que les paramètres métaboliques qu'il était recommandé de vérifier en 2007, c'est-à-dire la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie, sont toujours d'un grand intérêt. Dans la pratique, ce sont ces trois paramètres qui sont évalués avant de commencer une COC. Il convient de rechercher les antécédents personnels et familiaux pouvant aggraver les risques liés à l'utilisation des COC. Le médecin qui prescrit la contraception devra également s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant de commencer le traitement. Ces examens devront être répétés régulièrement au cours du traitement. Comme en 2007, la fréquence d'une fois par an est évoquée dans la monographie de Belara. La plupart des autres COC sont moins précis à ce sujet : « *La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.* »⁹⁷ Les patientes doivent être invitées à lire attentivement la notice du COC qui leur a été prescrit. Elles doivent également être informées que les COC ne protègent pas

97 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Varnoline, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page 2945

des infections sexuellement transmissibles, en particulier du VIH⁹⁸.

Comme en 2007, le risque d'inefficacité en cas d'oubli de comprimé, de diarrhées et/ou de vomissements, d'interactions médicamenteuses ou plus rarement de troubles métaboliques est également mentionné.

Les mêmes informations qu'en 2007 sont écrites en ce qui concerne les troubles du cycle. Il est évoqué le risque de métrorragies et de spotting, notamment durant les premiers mois d'utilisation. S'ils persistent plus de trois mois ou bien s'ils surviennent alors que les cycles étaient normaux jusque là, il est recommandé d'investiguer afin d'en déterminer la cause. Inversement, il se peut que l'hémorragie de privation ne se produise pas entre deux plaquettes, notamment en début de traitement. Si cela survient deux mois d'affilée ou bien si le COC n'a pas été pris correctement, il convient de vérifier que la patiente n'est pas enceinte avant de poursuivre le traitement.

Dans la monographie de Zoely, un texte supplémentaire apparaît concernant la population pédiatrique : « *On ne sait pas si la quantité d'estradiol présente dans Zoely est suffisante pour maintenir des niveaux appropriés d'estradiol chez les adolescentes, en particulier pour l'acquisition de la masse osseuse.* »⁹⁹

Pour conclure, le paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi » des monographies de 2017 est assez semblable à ce qu'on pouvait lire en 2007. L'enrichissement de l'information concerne principalement les risques thrombo-emboliques. Cela peut s'expliquer par le fait qu'entre temps a eu lieu le scandale des pilules de troisième et quatrième générations en 2013.

Interactions

La rubrique « Interactions » des monographies de 2017 a évolué par rapport à 2007. Elle est beaucoup plus longue et détaillée. Des interactions supplémentaires sont citées. Pour certaines monographies, dont Adepal, Méliane, Triafemi et Varnoline, les interactions sont classées en interactions contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte. Les interactions contre-indiquées sont le millepertuis en raison de son effet inducteur enzymatique, et les inhibiteurs de protéases tels que l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir qui potentialisent la toxicité hépatique. Les interactions déconseillées sont notamment les inducteurs

98 VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

99 Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Zoely, paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi », page 3233

enzymatiques : les anticonvulsivants (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne, la primidone, la carbamazépine et l'oxcarbazépine), la rifabutine, la rifampicine, l'éfavirenz, la névirapine, le dabrafénib, l'enzalutamide, le modafinil et le topiramate. De nombreux médicaments utilisés dans le traitement du VIH ou de l'hépatite C, notamment de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, tels que le nelfinavir, l'elvitégavir et le ritonavir sont également cités. Leurs effets peuvent être une augmentation ou une diminution de la concentration des hormones du COC. Pour les trois molécules citées ci-dessus, il s'agit d'une diminution de l'efficacité du COC. Les autres molécules déconseillées en cas de prise de COC sont la lamotrigine pour un risque de diminution de l'efficacité de cette dernière, ainsi que le vémurafénib et le pérampanel pour un risque de diminution de l'efficacité du COC. Les interactions nécessitant des précautions d'emploi sont le bosentan, la griséofulvine et le rufinamide pour un risque de diminution de l'efficacité du COC. Enfin, les associations à prendre en compte sont l'étoricoxib et les inhibiteurs enzymatiques qui diminuent la clairance des COC, car ils augmentent les concentrations d'hormones circulantes. Par ailleurs, les COC peuvent faire augmenter les concentrations de ciclosporine, théophylline ou tizanidine.

Les monographies de Belara, Jasmine, Qlaira et Zoely proposent une autre classification des interactions. Cependant, on retrouve les mêmes interactions notables que dans les autres monographies de 2017. Dans un premier temps, les substances qui ont une influence sur la concentration des hormones du COC sont citées. D'abord celles qui en diminuent les concentrations et donc l'efficacité, puis celles qui ont des effets variables, et enfin celles qui en augmentent les concentrations. Dans le cas d'une diminution de l'efficacité du COC, la conduite à tenir est expliquée. Dans un second temps, les substances sur lesquelles le COC a un effet sont mentionnées. Cet effet peut être une augmentation ou une diminution des concentrations. Comme en 2007, des interactions supplémentaires sont citées dans la monographie de Belara, notamment les médicaments augmentant la motilité gastro-intestinale (métoclopramide) ou altérant l'absorption (charbon actif), les substances inhibant la sulfatation de l'éthinylœstradiol au niveau intestinal (acide ascorbique, paracétamol), l'atorvastatine qui augmente de 20 % l'aire sous la courbe de l'éthinylœstradiol, les benzodiazépines métabolisées par hydroxylation, ou encore l'insuline et les antidiabétiques oraux dont le besoin peut être modifié en raison des effets des COC sur la tolérance au glucose.

Le risque d'interactions avec certains examens de laboratoire qui était cité dans les monographies de Belara, Jasmine et Jasminelle en 2007, l'est de manière beaucoup plus fréquente en 2017. En effet, on peut lire un paragraphe à ce sujet, notamment dans les monographies de Belara, Jasmine,

Méliane, Qlaira, Varnoline et Zoely. Dans la monographie d'Adepal, il est cité dans le paragraphe « Mises en garde/Précautions d'emploi ». « *L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut influencer les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéïniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans la limite de la normale.* »¹⁰⁰

Jasmine, Jasminelle, Jasminellecontinu et Yaz contiennent de la drospirénone, un progestatif antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Comme en 2007, pour ces COC, un risque supplémentaire est évoqué en cas d'association avec des médicaments susceptibles d'accroître la kaliémie (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, antagonistes de l'aldostérone, diurétiques hyperkaliémiantes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours). Le risque d'augmentation de la kaliémie n'est pas significatif si la patiente possède une fonction rénale normale. Il est à surveiller en cas d'insuffisance rénale. Dans tous les cas, il est recommandé de doser la kaliémie lors du premier cycle de traitement.

Pour conclure, le paragraphe « Interactions » est beaucoup plus long et détaillé en 2017. Cependant, les interactions citées sont assez semblables à celles qu'on pouvait lire dans les monographies de 2007.

Fertilité/Grossesse/Allaitement

La rubrique « Fertilité/Grossesse/Allaitement » des monographies de 2017 ressemble beaucoup à ce qu'on pouvait lire dans les monographies de 2007. Il y a cependant quelques ajouts ou compléments d'information. Les COC ne sont pas indiqués au cours de la grossesse, voir contre-indiqués. Il est préférable de s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer le traitement et d'arrêter immédiatement le traitement en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement. Il est cependant écrit qu'il n'y a pas de risque tératogène connu en cas de prise accidentelle de COC pendant la grossesse, bien que ce risque soit décrit chez l'animal dans certaines études. L'interruption de grossesse n'est pas justifiée en cas de découverte d'une grossesse sous COC. Au cours de la période post-partum, l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux doit être pris en considération si la femme souhaite reprendre un COC. Dans les monographies de Jasmine, Jasminelle et Yaz, il est écrit qu'il n'y a pas assez de données pour conclure à d'éventuels effets

¹⁰⁰Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Qlaira, paragraphe « Interactions », page 2255

néfastes sur la grossesse, sur la santé du fœtus et/ou du nouveau-né. En revanche, pendant l'allaitement, la prise de COC est déconseillée ou contre-indiquée pour deux raisons. D'une part parce qu'il y a un risque de diminution de la quantité et d'altération de la qualité du lait. Et d'autre part parce que les hormones de synthèse et/ou leurs métabolites peuvent passer dans le lait en quantités suffisamment importantes pour avoir des effets sur l'enfant allaité. Comme en 2007, ces effets ne sont pas précisés. Il ne faut donc pas utiliser de COC avant le sevrage complet de l'enfant. Si la femme souhaite allaiter, il convient de lui proposer une autre méthode de contraception. Dans la monographie de Minesse, il est évoqué un risque d'aménorrhée post-traitement qui peut altérer la fertilité dans les mois suivant l'arrêt du traitement. Ce risque est également évoqué plus succinctement dans les monographies de Qlaira, Yaz et Zoely.

Surdosage

Comme en 2007, la rubrique « Surdosage » apparaît de manière systématique en 2017. Les symptômes de surdosage cités dans les monographies de 2017 sont plus nombreux qu'en 2007. En plus des nausées, vomissements et saignements vaginaux chez les jeunes filles déjà mentionnés en 2007, des tensions mammaires, étourdissements, douleurs abdominales, somnolences, troubles du cycle et de la fatigue sont cités en 2017. Cependant, dans certaines monographies, comme par exemple celle de Qlaira, seuls les nausées, vomissements et saignements vaginaux sont cités. Il n'y a en principe pas d'effets indésirables graves observés à la suite d'un surdosage. Il est également précisé qu'il n'existe pas d'antidote et que le traitement doit être symptomatique. Comme en 2007, une phrase supplémentaire apparaît dans la monographie de Belara : « *Un monitoring des électrolytes et des paramètres hépatiques peut être nécessaire dans de rares cas.* »¹⁰¹

Pharmacodynamie

Comme en 2007, les quatre informations principales citées dans la rubrique « Pharmacodynamie » des monographies de 2017 sont : le code ATC, le type de contraceptif, l'indice de Pearl et le mécanisme d'action. Ces informations apparaissaient déjà en 1997, mais pas dans toutes les monographies. Dans certaines monographies, il y a également des informations supplémentaires par rapport à 2007.

Le code ATC est donné de manière plus précise qu'en 2007. En ce qui concerne les associations fixes de progestatifs et d'œstrogènes modulant la fonction génitale : G03AA07 pour Leelo Gé et

¹⁰¹Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Belara, paragraphe « Surdosage », page 313

Seasonique, G03AA09 pour Varnoline, G03AA10 pour Méliane, Melodia et Minesse, G03AA12 pour Jasmine, Jasminelle et Yaz, G03AA14 pour Zoely, et G03AA15 pour Belara. En ce qui concerne les administrations séquentielles d'hormones sexuelles : G03AB pour Triafemi, G03AB03 pour Adepal, et G03AB08 pour Qlaira.

Le type de contraceptif n'est pas précisé dans toutes les monographies. Quand il en est fait mention, il est écrit qu'il s'agit d'un œstroprogestatif combiné, minidosé, monophasique, biphasique ou triphasique.

Comme en 1997, l'indice de Pearl est mentionné dans la plupart des monographies. Cet indice est de : zéro pour Adepal et Varnoline ; 0,07 pour Méliane ; 0,24 pour Melodia et Minesse ; 0,31 pour Jasminelle ; entre 0,38 et 1,16 pour Zoely ; 0,57 pour Jasmine ; 0,69 pour Leeloo Gé ; 0,698 pour Belara (ou 0,291 si on ne prend pas en considération les grossesses qui sont dues à des erreurs d'administration, à des maladies associées entraînant des vomissements ou à des interactions médicamenteuses diminuant l'efficacité contraceptive) ; entre 0,67 et 0,76 pour Seasonique ; 0 à 0,77 pour Triafemi ; 0,80 pour Yaz ; entre 0,79 et 1,01 pour Qlaira. Comme en 1997 et en 2007, il est fait référence à des études cliniques puisque le nombre de cycles sur lesquels l'indice a été calculé est mentionné (exemple : 8150 cycles pour Adepal).

En ce qui concerne le mécanisme d'action, il est précisé que l'efficacité contraceptive est le résultat de trois mécanismes complémentaires dont il était déjà fait mention en 2007 et 1997 : l'inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par suppression de la sécrétion des gonadotrophines, l'imperméabilisation de la glaire cervicale à la migration des spermatozoïdes et l'impossibilité de nidation de l'œuf humain au niveau de l'endomètre.

En ce qui concerne les effets supplémentaires dus à la pharmacodynamie des COC, il est précisé dans la monographie de Belara que l'acétate de chlormadinone est un progestatif anti-androgène qui agit en déplaçant les androgènes de leurs récepteurs. Dans les monographies de Jasmine, Jasminelle et Yaz, il est écrit que la drospirénone possède des effets anti-androgéniques et anti-minéralocorticoïdes.

La dose minimale efficace est citée pour Belara et Leeloo Gé. Dans certaines monographies, notamment celle de Leeloo Gé, les effets spécifiques à chaque hormone de l'association sont décrits.

Dans les monographies de Qlaira et Zoely, la structure et les effets des molécules de l'association

sont décrits. Des informations sont données sur le retour à l'activité ovarienne normale à partir du cycle suivant l'arrêt du traitement. Ces informations sont également précisées dans la monographie de Yaz. L'utilisation de Qlaira ou Zoely n'entraîne pas d'anomalie sur l'histologie endométriale. Dans la monographie de Qlaira, des explications sont données sur le schéma hormonal de ce COC. Ce schéma, caractérisé par « *une diminution progressive du dosage en œstrogène et une augmentation progressive du dosage en progestatif* »¹⁰², est parfaitement adapté pour le traitement des règles abondantes. Dans la monographie de Zoely, les proportions de certains effets indésirables versus placebo sont précisées, comme par exemple l'acné ou la prise de poids.

Dans la monographie de Seasonique, il est précisé que c'est un « *contraceptif oral à cycle prolongé de 91 jours qui réduit les saignements menstruels de privation à 4 épisodes programmés par an.* »¹⁰³

Dans la monographie de Triafemi, des informations sont données sur les molécules contenues dans ce COC. Triafemi contient un progestatif de troisième génération et possède des effets anti-androgène et anti-acnéique. Un effet anti-acnéique est également mentionné dans la monographie de Yaz.

Pharmacocinétique

En 2017, la rubrique « Pharmacocinétique » est plus détaillée qu'en 2007. La structure du texte varie beaucoup d'une monographie à l'autre. Pour chacune des deux molécules de l'association œstroprogestative, il est précisé avec plus de détails qu'en 2007 comment elle est absorbée, distribuée dans l'organisme, métabolisée puis éliminée. Par exemple, il est précisé à quelle protéine plasmatique les molécules sont liées (albumine, SHBG), les transformations métaboliques qui ont lieu (hydroxylation, conjugaison) et leur localisation (foie, intestin grêle), les voies d'élimination ainsi que leur fréquence. Par exemple, l'éthinylœstradiol métabolisé par conjugaison est éliminé à 40 % dans les urines et à 60 % dans les selles¹⁰⁴. Comme en 2007, dans les monographies de Jasmine et Jasminelle, un autre point est abordé. Il s'agit des conditions à l'état d'équilibre. Ce point est également abordé dans les monographies de Leeloo Gé, Melodia, Minesse, Qlaira, Seasonique, Yaz et Zoely. Les différences attendues dans la pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques par rapport aux patients sains sont également abordées dans les monographies de Jasmine, Jasminelle et Yaz. Il est également précisé qu'il n'y a pas de différence significative de pharmacocinétique selon l'origine ethnique de la patiente. Dans la monographie de

102Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Qlaira, paragraphe « Pharmacodynamie », page 2256

103Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Seasonique, paragraphe « Pharmacodynamie », page 2448

104Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie d'Adepal, paragraphe « Pharmacocinétique », page 66

Zoely, des informations sont données sur la pharmacocinétique au sein de la population pédiatrique.

Comme en 2007, les notions de premier passage hépatique, biodisponibilité, liaison aux protéines plasmatiques, pic plasmatique, métabolites, demi-vie et cycle entérohépatique sont mentionnées. Le stockage du progestatif de Belara dans les tissus adipeux est également précisé. Les conséquences nulles de la prise d'aliments sur la biodisponibilité de l'estradiol et de certains progestatifs sont évoquées dans les monographies de Jasmine, Jasminelle, Qlaira, Yaz et Zoely. En revanche, la prise concomitante de nourriture peut diminuer de 25 % la biodisponibilité de l'éthinylœstradiol chez certaines personnes¹⁰⁵. Le volume de distribution et les cytochromes hépatiques, notamment l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 ou CYP3A4, sont évoqués dans certaines monographies, notamment celles de Jasmine, Jasminelle, Melodia, Minesse, Qlaira, Yaz et Zoely. La notion de clairance métabolique apparaît dans certaines monographies.

Une notion nouvelle est apportée dans la monographie de Leeloo Gé : « *Il y a d'importantes variations interindividuelles dans les valeurs de la clairance métabolique, ce qui pourrait expliquer en partie les différences importantes entre utilisatrices, observées dans les concentrations de lévonorgestrel.* »¹⁰⁶ De même, il y a des variations individuelles de biodisponibilité de l'éthinylœstradiol administré par voie orale de 20 à 65 %.¹⁰⁷ Ces différences pourraient expliquer la variabilité interindividuelle de tolérance aux COC.

Modalités de conservation

Cette rubrique apparaît de manière systématique en 2017, alors qu'en 2007, elle n'existait que dans douze monographies. La notion de durée de conservation, qui n'était pas présente en 2007, apparaît en 2017. Elle varie de 2 à 5 ans, en passant par 3 ans et 34 mois. Comme en 2007, la température maximale de conservation est tantôt de 25°C, tantôt de 30°C. Concernant les conditions de conservation du produit, on retrouve les mêmes mentions qu'en 2007 (médicament dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité).

Conduite/Utilisation de machines

Dans vingt-trois monographies, c'est-à-dire dans toutes les monographies, excepté celles de Méliane et Melodia, on retrouve la rubrique « Conduite/Utilisation de machines », qui donne des

105Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Yaz, paragraphe « Pharmacocinétique », page 3146

106Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Leeloo Gé, paragraphe « Pharmacocinétique », page 1559

107Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Leeloo Gé, paragraphe « Pharmacocinétique », page 1559

informations sur la compatibilité entre la prise du médicament et la conduite ou l'utilisation d'une machine. Cette rubrique n'apparaissait que dans cinq monographies en 2007. Pour la plupart des monographies, l'information est la même qu'en 2007, c'est-à-dire qu'aucune étude systématique n'a été menée sur le sujet, mais que les effets attendus de la prise de COC sur la conduite ou l'utilisation de machines sont nuls ou négligeables. Cependant, dans la monographie de Minesse, il est écrit que « *des cas de sensations vertigineuses ont été signalés* »¹⁰⁸ et que « *les patientes doivent faire preuve de prudence aussi longtemps qu'elles ne sont pas certaines que Minesse n'affecte pas leurs aptitudes.* »¹⁰⁹

Sécurité Préclinique

Dans dix-sept monographies, celles de Belara, Belaracontinu, Daily Gé, Jasmine, Jasminelle, Jasminellecontinu, Leeloo Gé, Méliane, Melodia, Mercilon, Minesse, Qlaira, Seasonique, Varnoline, Varnoline continu, Yaz et Zoely, on retrouve la rubrique « Sécurité Préclinique », qui donne des informations sur les études précliniques menées en amont de la commercialisation du produit. Cette rubrique n'apparaissait que dans neuf monographies en 2007. Pour certaines monographies, notamment celles de Méliane, Melodia, Minesse, Qlaira et Varnoline, le texte ressemble à l'information qui était donnée en matière de sécurité préclinique pour les COC de 2007. Dans la monographie de Daily Gé, comme en 2007, il est écrit qu'une étude menée chez la rate avec cette association d'hormones ne révèle aucun effet toxique chez la génération suivante. Il est notifié dans certaines monographies, notamment celles de Belara, Jasmine, Jasminelle, Leeloo Gé et Yaz, que les effets de ces associations d'hormones sont spécifiques à l'espèce. Un effet sur la différenciation sexuelle peut par exemple être observé chez le rat mais pas chez le singe.

Les études toxicologiques menées en 2017 sont les mêmes qu'en 2007 et 1997 :

- Des études de toxicité aiguë : aucun risque n'a été mis en évidence.
- Des études de toxicité chronique : aucun risque n'a été mis en évidence.
- Des études de carcinogénèse : aucun risque n'a été mis en évidence. Néanmoins, il est rappelé que les stéroïdes sexuels peuvent être à l'origine de tumeurs hormonodépendantes.
- Des études d'embryotoxicité, de tératogénèse et de reprotoxicité : dans certaines monographies, il est écrit qu'aucun risque n'a été mis en évidence. Il est cependant précisé qu'en cas de découverte d'une grossesse sous COC, il convient d'arrêter immédiatement le

108Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Minesse, paragraphe « Conduite/Utilisation de machines », page 1760

109Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Minesse, paragraphe « Conduite/Utilisation de machines », page 1760

traitement. Dans la monographie de Belara, il est écrit qu'un « *effet embryolétal, avec des anomalies des voies urogénitales et une féminisation des fœtus mâles* »¹¹⁰ a été observé chez certaines espèces. Dans les monographies de Jasmine, Jasminelle et Yaz, il est fait mention de risques embryotoxiques et fœtotoxiques spécifiques à l'espèce animale. Dans la monographie de Leeloo Gé, il est écrit que « *chez l'animal de laboratoire, l'éthinylestradiol a montré un effet embryocide à des doses relativement faibles : des malformations de l'appareil urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observées. Le lévonorgestrel a révélé un effet embryocide chez l'animal de laboratoire et, à fortes doses, un effet virilisant chez les fœtus femelles.* »¹¹¹ Dans la monographie de Seasonique, il est écrit que « *les études [...] ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez l'animal.* »¹¹² Enfin, dans la monographie de Zoely, il est fait mention d'une « *fœtotoxicité cohérente avec l'exposition à l'estradiol.* »¹¹³

- Des études de mutagenèse : aucun risque n'a été mis en évidence.

Les risques d'embryotoxicité et de tératogenèse sont donc mentionnés plus fréquemment en 2017 qu'en 2007. Cependant, il est écrit dans certaines monographies de 2017 que ces effets sont spécifiques à l'espèce, et donc que les résultats des études précliniques sont difficilement extrapolables à l'espèce humaine.

Modalités manipulation/Élimination

Dans vingt-quatre monographies, c'est-à-dire dans toutes les monographies, excepté celle de Trinordiol, on retrouve la rubrique « Modalités manipulation/Élimination », qui donne des informations sur la manière de manipuler et d'éliminer le produit. Cette rubrique n'existait pas en 2007.

Dans la plupart des monographies, il est écrit qu'il n'y a pas d'exigences particulières à ce sujet. Dans la monographie de Méliane, il est recommandé de tenir le médicament éloigné des enfants afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle. Certaines monographies, notamment celles de Jasmine, Jasminelle, Seasonique, Qlaira et Yaz rappellent qu'il y a des réglementations à respecter en matière de gestion des déchets médicamenteux : « *Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.* »¹¹⁴ Dans la monographie de Zoely, on

110Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Belara, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 313

111Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Leeloo Gé, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 1559

112Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Seasonique, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 2448

113Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Zoely, paragraphe « Sécurité Préclinique », page 3234

114Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Jasmine, paragraphe « Modalités manipulation/Élimination », page

constate l'apparition d'un texte sur la pollution des milieux aquatiques par les COC. Il est recommandé de ne pas jeter les comprimés de Zoely ou de tout autre COC dans les canalisations afin d'éviter ce risque. « *Les comprimés de COC (y compris les comprimés de Zoely) non utilisés ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les composants hormonaux actifs présents dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Les comprimés doivent être rapportés dans une pharmacie ou bien éliminés de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.* »¹¹⁵

Cependant, le paragraphe « Pharmacocinétique » nous apprend que l'élimination des molécules de Zoely, certes en partie métabolisées, se fait notamment par l'urine et les selles. Il en est de même pour les autres COC. Les hormones contraceptives peuvent donc se retrouver par ce biais dans les eaux usées, faisant craindre un risque pour la faune et la flore aquatique.

Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des COC de 2017. Les numéros de la première ligne de 1 à 25 font référence aux numéros attribués à chaque COC dans le tableau de classement des COC de 2017 (voir plus haut).

1447

115Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie de Zoely, paragraphe « Modalités manipulation/Élimination », page 3234

Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
Céphalée (banale) = Mal de tête			X			X		X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Céphalée importante et/ou inhabituelle																	X									
Aggravation d'une céphalée						X																				
Vertiges			X			X											X	X	X	X		X	X	X		
Tremblement																					X				X	
Paresthésie																				X		X	X	X		
Hyperesthésie						X																				
Hypoesthésie						X																				
Perte de conscience						X																				
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irrégulier = Spottings			X			X						X	X	X			X	X	X	X	X				X	
Vaginite = Infection vaginale	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	
Vulvovaginite = Troubles vulvovaginaux						X												X	X			X	X	X		
Infection fongique						X															X					
Candidose																					X		X	X	X	
Candidoses (vulvo)vaginales	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Herpès simplex																					X		X			
Pityriasis versicolor																					X		X			
Cystite						X															X		X	X		
Réaction allergique = Hypersensibilité			X			X		X	X	X								X	X	X	X	X	X	X	X	
Réaction anaphylactique	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X										
Urticaire	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X					
Angio-œdème	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X	X	
Aggravation d'angio-œdème			X			X															X	X	X	X	X	
Troubles circulatoires sévères	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X										
Troubles respiratoires sévères	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X										
Modification de l'appétit	X	X	X	X	X		X				X	X	X		X	X										
Augmentation de l'appétit = Faim	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	
Diminution de l'appétit = Anorexie	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X									X	
Intolérance au glucose	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X										
Troubles de l'humeur = Modification de l'humeur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X				X	
Labilité émotionnelle						X															X		X	X	X	
Dépression = État dépressif	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Exacerbation d'une dépression			X			X																				
Troubles du sommeil																					X		X			
Insomnie						X															X				X	
Cauchemar																					X					
Troubles mentaux																					X					
Modification de la libido	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X									X	
Augmentation de la libido								X	X	X											X	X			X	
Diminution de la libido						X		X	X	X								X	X	X	X	X	X	X	X	
Anorgasmie																									X	
Orgasme anormal						X																				
Agressivité																					X					
Stress																					X					
Anxiété						X															X					
Aggravation d'une anxiété						X																				
Paranoïa						X																				
Dysphorie																					X					
Nervosité	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	
Agitation																					X					
Somnolence			X																						X	
Étourdissement	X	X		X	X	X	X				X	X	X	X	X	X					X				X	
Irritabilité						X											X	X	X	X					X	
Trouble oculaire																									X	
Modification de la vision = Troubles visuels			X														X	X	X			X	X			
Irritation oculaire par les lentilles de contact/Sécheresse oculaire	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X
Gonflement des yeux																					X					
Conjonctivite																		X	X						X	
Névrite optique = Inflammation du nerf optique	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X	X										
Thrombose vasculaire rétinienne	X	X		X	X		X					X														
Syndrome d'histioplasmose oculaire présumé																					X					
Perte brutale de l'audition = Hypoacousie																		X	X		X	X	X			
Acouphène																		X	X							
Troubles digestifs = Troubles gastro-intestinaux																						X	X	X		
Dyspepsie						X															X				X	
Reflux gastro-œsophagien																					X					
Nausées	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aggravation de nausées						X																				
Vomissement	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Gastrite																									X	

En ce qui concerne la rubrique « Effets indésirables », on observe une augmentation considérable du nombre d'effets indésirables cités par rapport à 2007. De plus, le texte mentionne beaucoup plus de détails sur les effets indésirables que dix ans auparavant.

Un profil de risque se détache, il s'agit de celui des monographies d'Adepal, Daily Gé, Harmonet, Ludeal Gé, Minidril, Minulet, Tri-Minulet et Trinordiol. Ces monographies présentent presque les mêmes effets indésirables. Belara et Belaracontinu d'une part, Jasminelle et Jasminellecontinu d'autre part, ont le même profil de risque. Il en est de même pour Mercilon, Varnoline et Varnoline Continu. Les autres monographies sont assez hétérogènes en ce qui concerne les effets indésirables cités.

La monographie de Qlaira liste nettement plus d'effets indésirables que les autres COC de 2017 et mentionne de nombreux détails. Par exemple, pour les céphalées, il est précisé s'il s'agit de céphalées de tension ou de céphalées d'origine sinusale ; pour les migraines, il est précisé si elles sont avec ou sans aura ; pour l'augmentation des enzymes hépatiques, la monographie précise s'il s'agit des alanine aminotransférases (ALAT), des aspartate aminotransférases (ASAT) ou des gamma glutamyl-transpeptidases (gamma GT). C'est la seule monographie qui décrit les effets indésirables avec autant de précisions.

En 2017, de nombreuses monographies utilisent la classification système-organe MedDRA concernant la terminologie des effets indésirables cités : « *MedDRA vient de « Medical Dictionary for Regulatory Activities » ou Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires en français. [...] C'est un dictionnaire de terminologie multilingue (11 langues) ayant fait l'objet d'une validation médicale, considéré comme standard international et conçu pour partager des informations de sécurité portant sur l'utilisation de produits pharmaceutiques à usage humain.* »¹¹⁶

Comme en 2007, on note qu'il y a dans la rubrique « Effets indésirables » des renvois à la rubrique « Mises en garde/Précautions d'emploi », notamment en ce qui concerne les effets indésirables graves.

En 2017, il apparaît un texte sur la déclaration des effets indésirables suspectés à la fin du paragraphe « Effets indésirables ». Ce texte, qui n'apparaissait pas en 2007, rappelle l'importance de la déclaration des effets indésirables au réseau de pharmacovigilance après la commercialisation du médicament. « *La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament*

¹¹⁶Cf. <http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupe/5-%2020170315%20Auto%20formation%20MedDRA%20GT%20Vigilance-1.pdf>, consulté le 15/03/2019

est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. »¹¹⁷

¹¹⁷Cf. Dictionnaire Vidal de 2017, monographie d'Adepal, paragraphe « Effets indésirables », page 66

B. Tableau de synthèse

Comme annoncé dans la première partie sur la méthodologie, l'outil d'analyse des données recueillies dans les cinq dictionnaires Vidal est un tableau qui recense les risques. Le tableau contient 11 colonnes. La première colonne liste les risques liés aux médicaments. Les colonnes 2 et 3 correspondent à l'année 1977, les colonnes 4 et 5 à l'année 1987, les colonnes 6 et 7 à l'année 1997, les colonnes 8 et 9 à l'année 2007 et les colonnes 10 et 11 à l'année 2017.

Pour chaque année analysée, la première colonne indique le nombre de COC pour lesquels le risque correspondant est mentionné dans la monographie. La deuxième colonne est consacrée à la fréquence en pourcentage de mention du risque.

Ce tableau est élaboré à partir de la rubrique « Effets indésirables » des monographies de COC.

Effets indésirables	1977 (15)	1977 (%)	1987 (17)	1987 (%)	1997 (24)	1997 (%)	2007 (32)	2007 (%)	2017 (25)	2017 (%)
Accident hémorragique abdominal = Accident hémorragique intra-abdominal	3	20,00%	17	100,00%	24	100,00%	1	3,13%	2	8,00%
Accident hépatique = Perturbation des fonctions hépatiques = Lésion hépatique	10	66,67%					2	6,25%	20	80,00%
Accident ischémique transitoire									19	76,00%
Accident thrombo-embolique = Thromboembolie	4	26,67%	17	100,00%	24	100,00%	8	25,00%	3	12,00%
Accident thrombo-embolique artériel = Thromboembolie artérielle							21	65,63%	24	96,00%
Accident thrombo-embolique veineux = Thromboembolie veineuse							21	65,63%	24	96,00%
Accident vasculaire cérébral	3	20,00%					19	59,38%	19	76,00%
Accident vasculaire oculaire	3	20,00%								
Accidents cardio-vasculaires			17	100,00%	24	100,00%				
Acné	8	53,33%	14	82,35%	22	91,67%	30	93,75%	21	84,00%
Acouphène							1	3,13%	2	8,00%
Adénome hépatique	1	6,67%	17	100,00%	24	100,00%	29	90,63%	12	48,00%
Adénome hypophysaire à prolactine							18	56,25%	1	4,00%
Affection des ongles									1	4,00%
Affection pseudogrippale									1	4,00%
Aggravation d'angio-œdème									10	40,00%
Aggravation d'endométriose							2	6,25%		
Aggravation d'herpès gravidique							2	6,25%	10	40,00%
Aggravation d'ictère cholestatique							2	6,25%	9	36,00%
Aggravation d'une anxiété									1	4,00%
Aggravation d'une céphalée									1	4,00%
Aggravation d'une cholestase									2	8,00%
Aggravation d'une hypertension									1	4,00%
Aggravation d'une hypoacousie par otosclérose									1	4,00%
Aggravation d'une lithiase biliaire									3	12,00%
Aggravation de (recto)colite ulcéreuse/hémorragique							3	9,38%	14	56,00%
Aggravation de fibrome utérin							2	6,25%	9	36,00%
Aggravation de l'acné									1	4,00%
Aggravation de la maladie de Crohn							3	9,38%	14	56,00%
Aggravation de migraine							2	6,25%	7	28,00%
Aggravation de nausées									1	4,00%
Aggravation de psoriasis							1	3,13%	2	8,00%
Aggravation de syndrome hémolytique urémique							2	6,25%	9	36,00%
Aggravation des varices									10	40,00%
Agitation									1	4,00%
Agressivité									1	4,00%
Alopécie = Perte de cheveux	5	33,33%					13	40,63%	21	84,00%
Aménorrhée = Absence d'hémorragie de privation entre deux plaquettes	5	33,33%	17	100,00%	16	66,67%	22	68,75%	18	72,00%
Aménorrhée post-thérapeutique = Aménorrhée avec anovulation	15	100,00%	17	100,00%	24	100,00%	18	56,25%	1	4,00%
Anémie									2	8,00%
Angio-œdème							12	37,50%	21	84,00%
Anorgasmie									1	4,00%
Anxiété									2	8,00%
Arthralgie									1	4,00%
Asthme							1	3,13%	4	16,00%
Atrophie de l'endomètre									1	4,00%
Atteinte/trouble musculaire							1	3,13%	2	8,00%
Augmentation de l'appétit = Faim							2	6,25%	20	80,00%
Augmentation de la libido									6	24,00%
Augmentation de la pression/tension artérielle							1	3,13%	13	52,00%
Augmentation du volume de l'utérus									1	4,00%
Ballonnement = Distension abdominale							12	37,50%	17	68,00%
Bouffées de chaleur							1	3,13%	6	24,00%
Cancer du col de l'utérus = Carcinome cervical							1	3,13%	11	44,00%
Candidose							1	3,13%	4	16,00%
Candidose buccale									1	4,00%
Candidoses (vulvo)vaginales			17	100,00%	24	100,00%	14	43,75%	20	80,00%
Carcinome hépatocellulaire							11	34,38%	11	44,00%
Cauchemar									1	4,00%
Céphalée (banale) = Mal de tête	9	60,00%	17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	17	68,00%
Céphalée importante et/ou inhabituelle			17	100,00%	24	100,00%	29	90,63%	1	4,00%
Chloasma	9	60,00%	17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	25	100,00%
Cholécystite									4	16,00%
Cholestase							11	34,38%	11	44,00%
Chorée de Sydenham							2	6,25%	9	36,00%
Colite ischémique									10	40,00%
Colite/rectocolite hémorragique/ulcéreuse							2	6,25%	18	72,00%
Collapsus circulatoire							1	3,13%	2	8,00%
Congestion sinusale									1	4,00%
Conjonctivite							1	3,13%	3	12,00%
Constipation							1	3,13%	5	20,00%
Coronaropathie							18	56,25%	1	4,00%
Crampes abdominales							11	34,38%	12	48,00%
Crampes musculaires							1	3,13%	3	12,00%

Cystite							1	3,13%	4	16,00%
Dépression = État dépressif	5	33,33%	17	100,00%	24	100,00%	14	43,75%	24	96,00%
Dermatite acnéiforme									1	4,00%
Dermatite de contact									1	4,00%
Diabète (sucré)			17	100,00%	24	100,00%	18	56,25%	2	8,00%
Diaphorèse = Hyper-sudation = Hyperhidrose							2	6,25%	7	28,00%
Diarrhée							2	6,25%	12	48,00%
Diminution de l'appétit = Anorexie									15	60,00%
Diminution de la libido							2	6,25%	12	48,00%
Diminution de la pression/tension artérielle									1	4,00%
Diminution du taux de folates sériques									9	36,00%
Douleur							1	3,13%	4	16,00%
Douleur abdominale							13	40,63%	22	88,00%
Douleur abdominale basse							1	3,13%	4	16,00%
Douleur biliaire									1	4,00%
Douleur dans la mâchoire									1	4,00%
Douleur dans la poitrine = Douleur thoracique									2	8,00%
Douleur dans les membres									1	4,00%
Douleur des extrémités							1	3,13%	3	12,00%
Douleur des voies urinaires									1	4,00%
Douleur dorsale							1	3,13%	5	20,00%
Douleur du cou = Douleur cervicale							1	3,13%	3	12,00%
Douleur pelvienne							1	3,13%	6	24,00%
Douleur veineuse									1	4,00%
Dysménorrhée							13	40,63%	19	76,00%
Dyspareunie									4	16,00%
Dyspepsie									3	12,00%
Dysphorie									1	4,00%
Dysplasie cervicale									1	4,00%
Dyspnée									1	4,00%
Échec de la contraception									6	24,00%
Ectropion							2	6,25%	2	8,00%
Eczéma							2	6,25%	6	24,00%
Effets dermatologiques = Trouble cutané	6	40,00%					1	3,13%	4	16,00%
Effets neurologiques	6	40,00%								
Effets psychiatriques	6	40,00%								
Élévation des enzymes hépatiques									2	8,00%
Embolie pulmonaire	3	20,00%					20	62,50%	19	76,00%
Endométriose							2	6,25%		
Engorgement mammaire									1	4,00%
Épilepsie							2	6,25%	10	40,00%
Épistaxis									2	8,00%
Éruption (cutanée) = Rashs = Exanthème	4	26,67%					12	37,50%	20	80,00%
Éruption génitale									1	4,00%
Érythème							1	3,13%	2	8,00%
Érythème cervical									1	4,00%
Érythème multiforme/polymorphe							11	34,38%	20	80,00%
Érythème noueux							12	37,50%	22	88,00%
Étourdissement							11	34,38%	14	56,00%
Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé							13	40,63%	21	84,00%
Exacerbation d'une chorée (de Sydenham)							13	40,63%	21	84,00%
Exacerbation d'une comitialité/épilepsie			17	100,00%	24	100,00%	20	62,50%	11	44,00%
Exacerbation d'une dépression									2	8,00%
Exacerbation d'une porphyrie							13	40,63%	21	84,00%
Extrasystole							1	3,13%	2	8,00%
Fatigue = Asthénie							2	6,25%	7	28,00%
Fibroadénose du sein = Adénofibrome du sein							1	3,13%	2	8,00%
Fibrome utérin = Léiomyome utérin							2	6,25%	9	36,00%
Fièvre									2	8,00%
Flatulences									2	8,00%
Frottis cervical anormal									1	4,00%
Frottis cervical douteux (test de Papanicolaou)							1	3,13%	3	12,00%
Galactorrhées = Sécrétion/écoulement mammaire			17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	23	92,00%
Gastrite									1	4,00%
Gastro-entérite							1	3,13%	3	12,00%
Gonflement des yeux									1	4,00%
Gonflement/cœdème périphérique									2	8,00%
Hémorragie de privation									1	4,00%
Hépatite									10	40,00%
Hernie hiatale									1	4,00%
Herpès gravidique							2	6,25%	11	44,00%
Herpès simplex							1	3,13%	3	12,00%
Hirsutisme							12	37,50%	13	52,00%
Hypercholestérolémie			17	100,00%	24	100,00%	18	56,25%	1	4,00%
Hyperesthésie									1	4,00%

Hyperkaliémie									1	4,00%
Hyperlipidémie			14	82,35%	21	87,50%	19	59,38%	3	12,00%
Hyperpigmentation cutanée									1	4,00%
Hyperplasie mammaire									1	4,00%
Hyperplasie nodulaire focale									12	48,00%
Hypersécrétion vaginale = Écoulement vaginal = Décharge vaginale			2	11,76%	2	8,33%	2	6,25%	11	44,00%
Hypertension (artérielle)			17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	23	92,00%
Hypertrichose			14	82,35%	22	91,67%	18	56,25%	6	24,00%
Hypertriglycéridémie			17	100,00%	24	100,00%	30	93,75%	15	60,00%
Hypertrophie/tuméfaction mammaire = Augmentation du volume mammaire							2	6,25%	19	76,00%
Hypoacousie par otosclérose									2	8,00%
Hypoesthésie									1	4,00%
Hyponatrémie									1	4,00%
Hypotension							2	6,25%	6	24,00%
Hypotension orthostatique									1	4,00%
Hypotrichose									1	4,00%
Ictère cholestatique = Ictère cholestatique	3	20,00%	17	100,00%	24	100,00%	31	96,88%	22	88,00%
Inconfort/gêne vulvovaginal									3	12,00%
Infarctus du myocarde							19	59,38%	19	76,00%
Infection fongique									2	8,00%
Insomnie									3	12,00%
Insulinorésistance									1	4,00%
Intolérance au glucose							11	34,38%	12	48,00%
Irégularité menstruelle									1	4,00%
Irritabilité			17	100,00%	24	100,00%	19	59,38%	6	24,00%
Irritation oculaire par les lentilles de contact/Sécheresse oculaire			17	100,00%	24	100,00%	30	93,75%	21	84,00%
Jambes lourdes	4	26,67%	17	100,00%	24	100,00%	18	56,25%	1	4,00%
Kyste de l'ovaire							2	6,25%	5	20,00%
Kyste mammaire									2	8,00%
Labilité émotionnelle							1	3,13%	5	20,00%
Leucorrhée							1	3,13%		
Lithiase biliaire = Cholélithiase			17	100,00%	24	100,00%	30	93,75%	15	60,00%
Lourdeur des membres							1	3,13%		
Lupus érythémateux disséminé							2	6,25%	9	36,00%
Lymphadénopathie									1	4,00%
Maladie de Crohn							2	6,25%	18	72,00%
Maladie fibrokystique du sein							1	3,13%	5	20,00%
Maladie inflammatoire pelvienne									1	4,00%
Malaise									3	12,00%
Mastodynie sévère = Douleur/sensibilité mammaire			17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	25	100,00%
Mastopathie bénigne = Tumeur bénigne du sein			3	17,65%	15	62,50%	18	56,25%	2	8,00%
Mastopathie maligne = Cancer du sein			3	17,65%	15	62,50%	3	9,38%	18	72,00%
Ménorragie							2	6,25%	8	32,00%
Métrorragie							1	3,13%	7	28,00%
Migraine (avec ou sans aura)	5	33,33%	17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	17	68,00%
Modification d'un ectropion									8	32,00%
Modification de l'appétit	3	20,00%					11	34,38%	11	44,00%
Modification de la libido	4	26,67%	17	100,00%	14	58,33%	30	93,75%	13	52,00%
Modification de la sécrétion et de la zone de transformation cervicales									1	4,00%
Modification de la vision = Troubles visuels			17	100,00%	24	100,00%	20	62,50%	6	24,00%
Modification des règles							11	34,38%	13	52,00%
Modification des sécrétions vaginales							11	34,38%	11	44,00%
Modification des seins = Mastopathie	1	6,67%	14	82,35%	9	37,50%				
Modification du poids	3	20,00%					12	37,50%	11	44,00%
Myalgie									1	4,00%
Nausées	3	20,00%	17	100,00%	24	100,00%	32	100,00%	25	100,00%
Nervosité							13	40,63%	18	72,00%
(Neuro)dermatite									1	4,00%
Névrite optique = Inflammation du nerf optique							11	34,38%	12	48,00%
Nodule cutané									1	4,00%
Odeur vaginale									2	8,00%
Œdème							13	40,63%	20	80,00%
Oligoménorrhée = Diminution du volume des règles			17	100,00%	24	100,00%	18	56,25%	4	16,00%
Orgasme anormal									1	4,00%
Palpitations									2	8,00%
Pancréatite							11	34,38%	12	48,00%
Paranoïa									1	4,00%
Paresthésie							1	3,13%	4	16,00%
Perte brutale de l'audition = Hypoacousie							2	6,25%	5	20,00%
Perte de conscience									1	4,00%
Perte de poids = Diminution du poids							1	3,13%	21	84,00%
Perturbation de l'hémostase	7	46,67%								
Perturbation de la thrombogénèse	7	46,67%								
Perturbation du métabolisme des glucides	7	46,67%								
Perturbation du métabolisme des lipides = Dyslipidémie	7	46,67%					11	34,38%	13	52,00%

Pharyngite							1	3,13%	3	12,00%
Phlébite = Thrombose veineuse							19	59,38%	19	76,00%
Photosensibilité									2	8,00%
Pigmentation anormale							1	3,13%	3	12,00%
Pityriasis versicolor									1	4,00%
Polype cervical									2	8,00%
Porphyrie							2	6,25%	9	36,00%
Pousse anormale des cheveux/poils									1	4,00%
Prise de poids = Augmentation du poids	1	6,67%	17	100,00%	24	100,00%	20	62,50%	25	100,00%
Prurit							3	9,38%	8	32,00%
Prurit génital									1	4,00%
Raideur articulaire									1	4,00%
Réaction allergique = Hypersensibilité							1	3,13%	13	52,00%
Réaction anaphylactique							11	34,38%	12	48,00%
Réaction cutanée/dermique allergique							1	3,13%	3	12,00%
Reflux gastro-œsophagien									1	4,00%
Réplétion gastro-intestinale									1	4,00%
Rétention hydrique/de liquide							12	37,50%	18	72,00%
Rupture du kyste ovarien									1	4,00%
Saignement coïtal									1	4,00%
Saignement des varices									1	4,00%
Saignement postcoïtal									2	8,00%
Saignements intermenstruels = Faibles saignements utérins irrégulier = Spottings	5	33,33%	17	100,00%	24	100,00%	31	96,88%	11	44,00%
Séborrhée			14	82,35%	22	91,67%	19	59,38%	5	20,00%
Sécheresse (vulvo)vaginale							1	3,13%	6	24,00%
Sécheresse buccale									3	12,00%
Sécheresse cutanée							2	6,25%	6	24,00%
Sensation de brûlure vulvovaginale									1	4,00%
Sensation de chaleur									1	4,00%
Sensation de lourdeur									4	16,00%
Sinusite									1	4,00%
Soif excessive							1	3,13%	2	8,00%
Somnolence									2	8,00%
Spasme musculaire									2	8,00%
Spasme utérin									3	12,00%
Stress									1	4,00%
Sueurs nocturnes									1	4,00%
Syncope									1	4,00%
Syndrome d'histoplasmose oculaire présumé									1	4,00%
Syndrome hémolytique urémique							13	40,63%	21	84,00%
Syndrome prémenstruel							1	3,13%	4	16,00%
Tachycardie							1	3,13%	4	16,00%
Tension mammaire	4	26,67%	17	100,00%	24	100,00%	29	90,63%	16	64,00%
Texture anormale des cheveux/poils									1	4,00%
Thrombocytémie									1	4,00%
Thrombophlébite des membres inférieurs	3	20,00%								
Thrombose pulmonaire									1	4,00%
Thrombose vasculaire rétinienne							11	34,38%	6	24,00%
Tremblement									1	4,00%
Trouble de l'attention									2	8,00%
Trouble de la voie biliaire principale							1	3,13%	4	16,00%
Trouble endocrinien									1	4,00%
Trouble hépatobiliaire									2	8,00%
Trouble oculaire	1	6,67%							1	4,00%
Trouble vasculaire									1	4,00%
Troubles circulatoires sévères							11	34,38%	12	48,00%
Troubles de l'humeur = Modification de l'humeur	4	26,67%					11	34,38%	18	72,00%
Troubles digestifs = Troubles gastro-intestinaux	1	6,67%					1	3,13%	3	12,00%
Troubles du sommeil							1	3,13%	3	12,00%
Troubles menstruels = Modification du flux menstruel							2	6,25%	6	24,00%
Troubles mentaux									1	4,00%
Troubles respiratoires sévères							11	34,38%	12	48,00%
Tumeur hépatique							2	6,25%	10	40,00%
Tumeur hépatique bénigne	3	20,00%					1	3,13%	13	52,00%
Tumeur hépatique maligne							1	3,13%	10	40,00%
Tumeur mammaire			14	82,35%	9	37,50%				
Tumeur utérine			17	100,00%	24	100,00%				
Urticaire							12	37,50%	18	72,00%
Vaginite = Infection vaginale							13	40,63%	18	72,00%
Variation de la tension artérielle = Perturbation de la pression artérielle	10	66,67%							1	4,00%
Varices							2	6,25%	5	20,00%
Vergeture									1	4,00%
Vertiges	3	20,00%	17	100,00%	24	100,00%	20	62,50%	9	36,00%
Vomissement							14	43,75%	23	92,00%
Vulvovaginite = Troubles vulvovaginaux							2	6,25%	7	28,00%

Conclusion

Pour conclure, nous observons une augmentation quantitative et qualitative de l'information sur les risques liés aux COC dans les monographies du dictionnaire Vidal entre 1967 et 2017. Si les principaux risques étaient connus il y a 50 ans, ils sont bien souvent mentionnés de manière approximative ou alors occultés. On note également une évolution dans la terminologie. Les termes utilisés pour décrire les effets indésirables des COC sont de plus en plus précis et scientifiquement validés.

Cet enrichissement de l'information est le reflet de la prise de conscience sur les risques des COC. Il a fallu du temps et du recul pour mettre en évidence et publier tous ces risques. Le durcissement de la législation encadrant l'autorisation de mise sur le marché du médicament et l'obligation pour les industriels de déclarer les risques de leurs produits ont certainement également joué un rôle. Nous pouvons aussi citer le scandale des pilules de troisième et quatrième générations de 2013 qui a eu son importance. En suivant cette logique, de nouvelles toxicités encore méconnues aujourd'hui pourraient apparaître dans la littérature scientifique dans les prochaines décennies.

La contraception orale œstroprogestative est très satisfaisante en ce qui concerne son efficacité. Bien utilisée, elle a un indice de Pearl très élevé. Cependant, il ne s'agit pas d'un médicament dénué de risques pour la femme et pour l'environnement. Les principaux risques pour la patiente sont les thrombo-embolies veineuses (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) et artérielles (accident vasculaire cérébrale, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde), le développement de tumeurs au niveau des organes génitaux et du sein et la toxicité hépatique. Prescrire et délivrer un COC n'est donc pas anodin. Le médecin et le pharmacien doivent interroger la patiente pour rechercher d'éventuels terrains contre-indiquant l'usage du COC, et la mettre en garde sur l'apparition des effets indésirables attendus afin qu'elle puisse faire un choix éclairé.

La contraception orale œstroprogestative n'est pas une solution idéale. Le problème est qu'il n'existe pas d'alternative fiable et dénuée de risques sur le marché. Parmi les alternatives possibles, on peut citer : la pilule progestative, notamment préconisée par le gynécologue obstétricien Philippe Vignal pour qui le désogestrel dosé à 75 µg en continu est la panacée¹¹⁸, les dispositifs intra-utérins, la stérilisation définitive (féminine ou masculine) et les méthodes naturelles parfois assistées des nouvelles technologies. La contraception idéale reste encore à trouver...

118Cf. Entretien téléphonique du 18/03/2018 avec le Docteur Philippe Vignal, gynécologue obstétricien à Paris, chercheur et auteur du livre « L'enfer au féminin » (2012)

Bibliographie

Monographies du dictionnaire Vidal :

Dictionnaire Vidal 1977 :

- Monographie de la spécialité Adepal, pages 37-38
- Monographie de la spécialité Anovlar, pages 113-114
- Monographie de la spécialité Gynophase, page 828
- Monographie de la spécialité Gynostat, page 830
- Monographie de la spécialité Gynovlane, page 831
- Monographie de la spécialité Milli Anovlar, page 1149
- Monographie de la spécialité Minidril, pages 1150-1551
- Monographie de la spécialité Ovanon, pages 1320-1321
- Monographie de la spécialité Ovariostat, page 1321
- Monographie de la spécialité Ovulène 50, page 1323
- Monographie de la spécialité Physiostat, pages 1403-1404
- Monographie de la spécialité Planor, pages 1418-1419
- Monographie de la spécialité Rélovis, pages 1538-1539
- Monographie de la spécialité Stédiril, pages 1704-1705
- Monographie de la spécialité Trentovlane, page 1880

Dictionnaire Vidal 1987 :

- Monographie de la spécialité Adepal, pages 18-19
- Monographie de la spécialité Gynophase, pages 699-700
- Monographie de la spécialité Gynovlane, pages 701-702
- Monographie de la spécialité Milli Anovlar, page 969
- Monographie de la spécialité Minidril, page 972
- Monographie de la spécialité Miniphase, pages 972-973
- Monographie de la spécialité Ortho-Novum 1/35, pages 1120-1121
- Monographie de la spécialité Ovamezzo, pages 1127-1128
- Monographie de la spécialité Ovanon, page 1128

- Monographie de la spécialité Ovariostat, pages 1128-1129
- Monographie de la spécialité Physiostat, page 1194
- Monographie de la spécialité Planor, page 1208
- Monographie de la spécialité Stédiril, page 1464
- Monographie de la spécialité Trentovlane, pages 1614-1615
- Monographie de la spécialité Triella, pages 1619-1620
- Monographie de la spécialité Trinordiol, pages 1626-1627
- Monographie de la spécialité Varnoline, page 1680

Dictionnaire Vidal 1997 :

- Monographie de la spécialité Cilest, page 335
- Monographie de la spécialité Cycléane 20, page 412
- Monographie de la spécialité Cycléane 30, pages 412-413
- Monographie de la spécialité Effiprev, pages 561-562
- Monographie de la spécialité Harmonet, pages 758-759
- Monographie de la spécialité Méliane, pages 1016-1017
- Monographie de la spécialité Mercilon, page 1023
- Monographie de la spécialité Minidril, pages 1045-1046
- Monographie de la spécialité Minulet, pages 1051-1052
- Monographie de la spécialité Moneva, pages 1071-1072
- Monographie de la spécialité Ortho-Novum 1/35, pages 1225-1256
- Monographie de la spécialité Varnoline, page 1747
- Monographie de la spécialité Varnoline Continu, page 1748
- Monographie de la spécialité Adepal, page 22
- Monographie de la spécialité Miniphase, page 1046
- Monographie de la spécialité Phaeva, pages 1279-1280
- Monographie de la spécialité Tri-Minulet, pages 1695-1696
- Monographie de la spécialité Triella, pages 1692-1693
- Monographie de la spécialité Trinordiol, page 1698
- Monographie de la spécialité Milli Anovlar, pages 1042-1043
- Monographie de la spécialité Planor, page 1302
- Monographie de la spécialité Stédiril, pages 1558-1559

- Monographie de la spécialité Ovanon, pages 1230-1231
- Monographie de la spécialité Physiostat, pages 1290-1291

Dictionnaire Vidal 2007 :

- Monographie de la spécialité Adepal, pages 35-37
- Monographie de la spécialité Belara, pages 237-239
- Monographie de la spécialité Carlin 75 µg/30 µg, pages 349-351
- Monographie de la spécialité Carlin 75 µg/20 µg, pages 351-352
- Monographie de la spécialité Cilest, page 421
- Monographie de la spécialité Cycléane 30 µg, pages 539-540
- Monographie de la spécialité Cycléane 20 µg, pages 540-541
- Monographie de la spécialité Daily Gé, pages 549-550
- Monographie de la spécialité Efézial 75 µg/30 µg, pages 695-696
- Monographie de la spécialité Efézial 75 µg/20 µg, pages 696-697
- Monographie de la spécialité Harmonet, pages 986-987
- Monographie de la spécialité Jasmine, pages 1131-1133
- Monographie de la spécialité Jasminelle, pages 1133-1135
- Monographie de la spécialité Ludeal Gé, pages 1270-1271
- Monographie de la spécialité Méliane, pages 1313-1314
- Monographie de la spécialité Melodia, pages 1314-1315
- Monographie de la spécialité Mercilon, pages 1324-1325
- Monographie de la spécialité Minesse, pages 1362-1364
- Monographie de la spécialité Minidril, pages 1365-1366
- Monographie de la spécialité Miniphase, pages 1366-1367
- Monographie de la spécialité Minulet, pages 1377-1379
- Monographie de la spécialité Moneva, pages 1401-1402
- Monographie de la spécialité Ortho-Novum 1/35, pages 1640-1641
- Monographie de la spécialité Phaeva, pages 1700-1701
- Monographie de la spécialité Stédiril, pages 2061-2062
- Monographie de la spécialité Triafemi, pages 2242-2243
- Monographie de la spécialité Tricilest, pages 2247-2248
- Monographie de la spécialité Triella, pages 2248-2249

- Monographie de la spécialité Tri-Minulet, pages 2256-2258
- Monographie de la spécialité Trinordiol, pages 2259-2260
- Monographie de la spécialité Varnoline, pages 2327-2328
- Monographie de la spécialité Varnoline continu, pages 2328-2329

Dictionnaire Vidal 2017 :

- Monographie de la spécialité Adepal, pages 64-66
- Monographie de la spécialité Daily Gé, pages 686-688
- Monographie de la spécialité Leeloo Gé, pages 1557-1559
- Monographie de la spécialité Ludeal Gé, pages 1651-1653
- Monographie de la spécialité Minidril, pages 1761-1763
- Monographie de la spécialité Seasonique, pages 2446-2448
- Monographie de la spécialité Trinordiol, pages 2841-2843
- Monographie de la spécialité Mercilon, pages 1716-1718
- Monographie de la spécialité Varnoline, pages 2944-2946
- Monographie de la spécialité Varnoline Continu, pages 2946-2949
- Monographie de la spécialité Harmonet, pages 1217-1220
- Monographie de la spécialité Méliane, pages 1705-1708
- Monographie de la spécialité Melodia, pages 1708-1710
- Monographie de la spécialité Minesse, pages 1758-1761
- Monographie de la spécialité Minulet, pages 1768-1770
- Monographie de la spécialité Tri-Minulet, pages 2838-2840
- Monographie de la spécialité Triafemi, pages 2826-2828
- Monographie de la spécialité Belara, pages 311-313
- Monographie de la spécialité Belaracontinu, pages 313-316
- Monographie de la spécialité Qlaira, pages 2254-2257
- Monographie de la spécialité Jasmine, pages 1444-1447
- Monographie de la spécialité Jasminelle, pages 1447-1450
- Monographie de la spécialité Jasminellecontinu, pages 1450-1453
- Monographie de la spécialité Yaz, pages 3143-3146
- Monographie de la spécialité Zoely, pages 3231-3234

Livres :

- « Vidal Recos », 6ème édition (2015)
« Les traitements hormonaux féminins », Les dictionnaires pratiques Vidal (2006)
« J'arrête la pilule », Sabrina Debusquat (2017)
« Amère pilule », Docteure Ellen Grant (1988)
« La pilule contraceptive », Professeur Henri Joyeux et Dominique Vialard (2013)

Sites internet :

- <http://www.atoute.org/n/article357.html>, consulté le 06/01/2018
<https://www.vidal.fr/>, consulté le 02/02/2018
<https://ansm.sante.fr/>, consulté le 02/02/2018
<https://www.vidal.fr/infos-pratiques/#medicaments>, consulté le 02/02/2018
http://www.assemblee-nationale.fr/13/evenements/1967_legalisation_pilule/1967_legalisation_pilule.pdf, consulté le 10/02/2018
<http://www.cngof.fr/cycle-menstruel>, consulté le 16/02/2018
<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormone-hypothalamique-gonadoreline/>, consulté le 16/02/2018
<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormones-hypophysaires-gonadotrophines-fsh-lh-prolactine/>, consulté le 16/02/2018
<https://www.abovie.com/Articles/PeterDadamo/Aromatase.htm>, consulté le 17/02/2018
<http://www.prevenirlecancer.fr/>, consulté le 18/03/2018
<http://chemsub.online.fr/>, consulté le 20/04/2018
<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>, consulté le 11/06/2018
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>, consulté le 11/06/2018
<https://www.who.int/fr>, consulté le 11/06/2018
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/cycle-menstruel/4-etage-uterin/>, consulté le 28/11/2018
https://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulyceeregul_physio/repro.htm, consulté le 30/11/2018
<http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/5-%2020170315%20Auto%20formation%20MedDRA%20GT%20Vigilance-1.pdf>, consulté le 15/03/2019

<http://www.antalgiques.fr/classification-atc-systeme-de-classification-anatomique-therapeutique-et-chimique/>, consulté le 05/05/2019

Autres :

Cours d'Embryologie de PACES, Aix-Marseille Université (2010/2011)

Cours de Pharmacologie de L3 Sciences Pharmaceutiques, Aix-Marseille Université (2012/2013)

Cours de Pharmacologie de M1 Sciences Pharmaceutiques, Aix-Marseille Université (2013/2014)

Entretien téléphonique du 18/03/2018 avec le Docteur Philippe Vignal, gynécologue obstétricien à Paris, chercheur et auteur du livre « L'enfer au féminin » (2012)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.