

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2021

THÈSE 2021 TOU3 2113

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LE CAILL Moearii

**Étude de la prescription des pilules oestroprogestatives auprès de 154
femmes.**

Soutenance le 17 décembre 2021

Directrice de thèse : Dr Séronie-Vivien Sophie

JURY

Présidente : Dr Séronie-Vivien Sophie
1er assesseur : Dr Douin Victorine
2nd assesseur : Dr Justis Céline

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

*A mes parents,
Joyeuses noces de topaze.*

Sommaire

Introduction	10
I. Le cycle menstruel et la reproduction	12
A. L'appareil génital et ses dispositions pour la reproduction	12
1. Les ovaires.....	12
2. Les trompes de Fallope	13
3. L'utérus	13
B. Contrôle hormonal sur les organes reproducteurs.....	14
1. Phase folliculaire	14
2. Phase lutéale.....	16
C. Contrôle du cycle menstruel par l'axe hypothalamo-hypophysaire	18
D. Méthodes de contraception	20
1. La contraception par méthode « traditionnelle naturelle »	20
2. La contraception mécanique	21
3. La contraception hormonale.....	22
II. La contraception oestroprogestative.....	24
A. Mécanisme d'action et modalités d'usage de la contraception OP.....	24
B. Des hormones naturelles aux hormones de synthèse	26
1. Les œstrogènes de synthèse.....	26
a) Le 17 β estradiol : physiologie et pharmacodynamie	26
b) Le valérate d'œstradiol et l'œstradiol sous forme micronisée	27
c) L'éthinylestradiol : modification structurelle et pharmacodynamie.....	28
d) Effets indésirables des œstrogènes de synthèse	29
2. Les progestatifs de synthèse	30
a) Dérivés de la testostérone : les norstéroïdes.....	31
b) Dérivés de la 17 hydroxyprogestérone	32
c) Effets indésirables des progestatifs de synthèse	33
C. Effets indésirables et contre-indications des OP	34
D. Les différentes générations de pilules	35
a) Première et deuxième génération	35
b) Troisième génération	36
c) Quatrième génération	37
E. Modalités de prescription et suivi	40
1. Particularités de la prescription d'EP chez la femme en post-partum.....	41
2. Particularités de la prescription d'EP chez la femme de plus de 40 ans	42

F.	Délivrance d'une contraception orale à l'officine.....	42
III.	Enquête de terrain	45
A.	Problématique et objectifs	45
B.	Cadrage méthodologique de l'étude	45
1.	Type d'enquête, et période établie	45
2.	Population, critères d'inclusions et d'exclusions.	46
3.	Outils de recueil et variables utilisées.....	46
4.	Méthode d'analyse et interprétation des données	47
C.	Résultats et discussion.....	47
	Conclusion	58
V.	Annexes	59
	Bibliographie.....	67

Table des figures

Figure 1 : Appareil reproducteur féminin

Figure 2 : Follicule de Graaf

Figure 3. Mise en parallèle des cycles ovariens et utérin.

Figure 4 : Schéma général de l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur un cycle menstruel

Figure 5 : Schéma des trois niveaux d'action de la contraception hormonale

Figure 6 : Formules numérotées du noyau stérane et du cholestérol

Figure 7 : Structures comparées du 17b-estradiol, du valérate d'œstradiol et de l'éthinylestradiol

Figure 8 : Structures chimiques des dérivés de la 19-nortestostérone

Figure 9 : Structures chimiques des dérivés de la progestérone

Figure 10 : Structure chimique de la testostérone et noréthistérone

Figure 11 : Structure chimique du lévonorgestrel et du norgestrel

Figure 12 : Structure chimique du désogestrel, du gestodène et du norgestimate

Figure 13 : Tableau récapitulatif des différentes générations d'OP

Figure 14 : Répartition des prescriptions en fonction des différentes générations de contraception OP

Figure 15 : Evaluation du SPM en fonction des différentes spécialités d'OP

Figure 16 : Evaluation de l'efficacité des spécialités OP anti-acnéiques

Figure 17 : Répartition de la distribution des professionnels de santé référents dans le suivi de la contraception OP.

Figure 18 : Représentation du suivi des patientes en fonction de leur professionnel de santé

Liste des abréviations

CRCI : Commission régionale de conciliation et d'indemnisation

FSH : Hormone folliculo-stimulante

LH : Hormone lutéinisante

GnRH : Gonadolibérine

HT-HP : Hypothalamo-hypophysaire

IST : Infection sexuellement transmissible

OP : Oestroprogestatif

E2 : 17 β -œstradiol

EE : Ethinyloestradiol

NET : Noréthistérone

AMM : Autorisation de mise sur le marché

TDPM : Troubles dysphoriques prémenstruels

SPM : Syndrome pré-menstruel

OMS : Organisation mondiale de la santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

COC : Contraception oral combinée

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Madame Séronie-Vivien, pour avoir accepté de m'accompagner comme directrice de thèse ainsi que pour sa présence comme présidente du jury. Votre patience lors des nombreuses relectures ainsi que vos remarques judicieuses ont participé à structurer ma réflexion ainsi qu'à l'amélioration de mon écriture. Vos encouragements et votre accompagnement m'ont permis d'honorer mes échéances.

Je voudrais aussi remercier Madame Douin pour sa présence au sein de mon jury. Je vous suis reconnaissante de participer au dénouement de mon cursus universitaire.

Ma reconnaissance envers Mademoiselle Justis est double. Je souhaite tout d'abord te remercier de m'avoir inspiré ce beau sujet. Merci également de m'avoir accordé du temps au cours de ma formation et maintenant pour la soutenance de ma thèse, alors que tu es tout aussi occupée au comptoir d'officine que dans ta nouvelle vie de maman. Merci de m'avoir permis d'entrevoir un métier en perpétuel évolution, où l'ennui ne naît qu'à partir du moment où l'on arrête de s'inventer.

J'aimerais chaleureusement remercier l'équipe de la Grande Pharmacie Soupetard, ainsi que ses titulaires Madame Naudin et Madame Carrère. J'y ai appris le métier de pharmacien pendant 4 ans, accompagnée d'une équipe formidable. Vous êtes restées à mes côtés pour mes premiers instants derrière un comptoir, jusqu'à la rédaction de mon rapport de stage. J'apporterais une petite part de vous partout où j'irais. Merci la team Soupe pour votre accueil et votre bonne humeur !

J'aimerais remercier dans cette équipe particulièrement Laurencie mais aussi JC, chez qui j'ai toujours pu trouver refuge quand je ne me sentais nulle part chez moi. Merci Quickie de m'avoir remis sur le droit chemin plus d'une fois, à ta façon certes mais plutôt de manière efficace !

Je souhaite par ailleurs remercier mes proches et mes amis de m'avoir soutenu dans ce périple risqué qu'est celui des études à l'étranger ...

Merci à la première équipe que j'ai rencontré en France, il y a de ça 10 ans maintenant : Paul, David, et Minhtri. Vous m'avez intégré sans vous poser de question et votre loyauté se reflète encore dans notre amitié aujourd'hui. Vous avez eu la bonne idée de trouver des amoureuses encore plus sympas que vous : Amélie, Sarah et Claudia, qui sont aujourd'hui aussi chères à mes yeux que vous l'êtes.

Je remercie évidemment ma Uma, Chloé, Clément et Romain qui ont participé activement à la construction de beaux souvenirs dans ma vie d'étudiante.

Merci à Jérémy et Amélie L. de m'avoir hébergé pour des heures nocturnes de réflexions statistiques (merci pour les w-e et les soirées aussi, mais c'est un autre sujet !). Je tiens spécialement à témoigner ma reconnaissance envers Amélie pour sa patience et sa présence bienveillante dans l'appréhension de mon étude statistique.

Une pensée particulière pour mes amis de la faculté de pharmacie : Rémi, Bérénice, Ouidad et Faustine. Merci pour les nuits blanches accompagnées, pour les questions flashes, pour les repas de chimie théra et pour tout le reste. Sans vous mes études auraient été sans saveur, merci d'être la sauce soyou du tapelou !

Evoquant la faculté, je ne peux oublier de remercier Laura. Tes conseils avisés pour rédiger cette thèse ont été d'une grande aide. Tu es un soutien sans faille, merci de toujours me pousser à être meilleure pour moi afin de l'être pour les autres.

Merci à la famille Naudin de m'avoir toujours accueilli parmi eux avec décontraction, merci de m'avoir ouvert votre porte sans obligation si ce n'est celle de repartir l'esprit léger. Merci d'avoir veillé sur moi et d'avoir su m'accorder de votre temps pour prendre soin de moi.

J'aimerais remercier la famille Maraval pour leur présence et leur accueil. Merci Arnaud pour ta capacité particulière à me motiver à aller plus loin dans mes réflexions. Merci de m'avoir poussé dans mes retranchements, c'est peut-être comme ça que l'on fait avancer les mules...

Une gratitude singulière se dirige vers Mathieu pour sa patience et son affection. Tu as supporté mon stress et mes sautes d'humeur (presque) sans m'en tenir rigueur mais surtout tu n'as jamais douté de ma capacité à avancer. Malgré la tempête, tu savais que je tiendrais la barre. Je te remercie de m'avoir appris à danser sous la pluie, c'est un enseignement que je garderais à vie.

Pour finir et même si j'aurais dû commencer par-là, j'aimerais signifier ma reconnaissance à ma famille.

Je souhaite remercier mes frères, ainsi que mon maître spirituel Myrna, pour s'être occupé de ma carcasse toutes ces années loin de chez nous. Merci pour votre soutien sans frontières, je rêve du temps où nous serons voisins pour que l'on refasse le monde autour d'un poisson cru à la chinoise comme on l'a eu fait tant de fois déjà par le passé.

Enfin, j'aimerais remercier mes parents de m'avoir fait confiance jusqu'au bout, sans jamais remettre en question mon aptitude à réussir. Avec tendresse vous m'avez appris à transformer mes échecs en leçons et à fêter mes petites victoires comme un soir du nouvel an. Par vous j'ai découvert le don de soi, sans attente, si ce n'est celle de dormir satisfait la nuit. Merci les parents, vous êtes des supers profs de vie.

Introduction

L'histoire de la contraception en France débute au lendemain de la première guerre mondiale. Le pays subit une crise démographique terrible et condamne toute pratique abortive ou contraceptive dans l'espoir de relancer la natalité des Français. Les mentalités et la législation s'accordent pour remplir cet objectif et réprimandent lourdement « la provocation à l'avortement et à la propagande anticonceptionnelle ». ¹

C'est en 1956 que le docteur Grégory Pincus, professeur américain diplômé de l'université d'Harvard, met au point la pilule contraceptive. Cette dernière présente des résultats concluants lors d'essais cliniques. D'autres études sont initiées par la suite et permettent de diminuer le dosage en hormone tout en gardant l'efficacité contraceptive. ² A partir des années 60, le Mouvement Français pour le Planning Familial naît. Ce mouvement apporte une nouvelle vision ainsi qu'une aide capitale à l'évolution de la législation autour de la contraception.

Ainsi la prescription de la contraception orale, plus communément appelée « la pilule », est légalisée en 1967, sous la présidence du Général de Gaulle, par la loi Neuwirth. Puis le projet Simone Veil libère l'accès à la pilule contraceptive *via* son remboursement par la Sécurité Sociale à partir de 1974 : toutes les Françaises peuvent alors avoir recours à la pilule.

Aujourd'hui la France est un des pays du monde où les femmes ont le plus recours à la contraception orale. ³ En effet, ce sont presque 37% des femmes qui l'utilisent, d'après une enquête de l'INSERM réalisée en 2013 : c'est la méthode contraceptive la plus utilisée.

Sa suprématie est remise en cause depuis plusieurs années suite à la controverse de 2012-2013. Une jeune étudiante, souffrant d'une anomalie génétique responsable de thrombophilie, est victime d'un accident vasculaire cérébral en 2006. La CRCI, la Commission Régionale de la Conciliation et de l'Indemnisation, reconnaît l'implication directe de sa pilule contraceptive. Cet évènement engendre une méfiance générale et réveille les consciences sanitaires à propos des risques de thromboses veineuses liés aux pilules de 3^e et 4^e génération, qui ne sont plus remboursées depuis 2013.

Les pilules de 2^e génération sont recommandés en primo-intention en contraception et sont encore aujourd'hui la méthode contraceptive la plus délivrée au comptoir d'officine. Le pharmacien peut renouveler une ordonnance sous réserves particulières et engage ainsi sa responsabilité déontologique dans la bonne prise en charge de sa patiente. Le principe de prudence « *Primum Non Nocere* » enseigné au cours de mes années d'études, ainsi qu'une discussion avec une pharmacienne curieuse d'en savoir davantage, m'a incitée à me pencher sur le sujet : est-ce que notre délivrance de pilules oestro-progestatives est adaptée aux patientes que nous avons en face de nous ?

Ce travail est composé de trois parties. La première est un rappel général de la physiologie féminine indispensable à la conception, pour poursuivre avec un zoom sur les différences pharmacologiques entre les pilules oestroprogestatives et finalement conclure avec une enquête déployée *via* les réseaux sociaux afin d'avoir un reflet de la réalité de la prise en charge des patientes sous oestro-progestatifs et de la confronter aux recommandations des autorités sanitaires.

I. Le cycle menstruel et la reproduction

Le cycle menstruel a pour rôle de préparer les organes reproducteurs féminins à une future gestation. Sa durée présente des variabilités inter mais aussi intra-individuelles. Durant les premiers mois de la puberté, les cycles féminins sont souvent irréguliers puis ont tendance à se rapprocher d'une cyclicité de 28 jours, plus ou moins 3 jours. ⁴

Ce cycle commence communément le premier jour des menstruations puis la phase folliculaire prend le relai pendant 11 à 17 jours en moyenne, suivie de l'ovulation où se produit la libération de l'ovocyte mûre par le follicule dominant au niveau des trompes. Enfin, le cycle s'achève avec la phase lutéale, qui elle a une durée fixe de 14 jours.

Ce phénomène est finement régulé par un système endocrinien reposant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et les gonades afin de préparer au mieux le développement d'une grossesse.

Nous aborderons rapidement les différents types de contraceptions actuellement utilisées à l'issue de cette partie, afin de pouvoir nous concentrer davantage sur le sujet de la contraception hormonale orale.

A. L'appareil génital et ses dispositions pour la reproduction

1. Les ovaires

Les ovaires sont deux petites structures ovales de 2 x 4 x 1,5 cm qui se situent latéralement dans le petit bassin féminin, en arrière de l'utérus. ⁵

Les ovaires, en plus de générer les gamètes femelles nécessaires à la fécondation, ont aussi une fonction de glandes endocrines, *via* la sécrétion d'hormones sexuelles de nature stéroïde : œstrogène et progestérone. Ces dernières sont sécrétées sous l'action des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ils sont aussi le siège de l'ovogénèse, phénomène discontinu, qui débute lors de la vie embryonnaire par la constitution du stock définitif d'ovocytes I latents. Ces ovocytes I sont bloqués en prophase de la première division méiotique jusqu'à la puberté, où ils vont soit dégénérer soit engendrer un ovocyte II avec un premier globule polaire qui sera éliminé. Ces ovocytes II entament la deuxième division et restent bloqués en métaphase. Il est libéré ainsi lors de l'ovulation, et achèvera sa deuxième division en émettant un second globule polaire lors de la fécondation. Le stock d'ovocytes constitués à la naissance s'épuise tout au long de la vie jusqu'à la ménopause.

2. Les trompes de Fallope

Les trompes sont deux structures creuses bilatérales qui se raccordent à l'utérus au niveau de chaque corne de celui-ci, et balayent à l'aide de leurs franges la surface ovarienne afin d'en capter l'ovocyte émis.⁵

Ces trompes sont divisées anatomiquement en trois segments, angulaire (intramyométrial), isthmique qui est la portion la plus mince et allongée, et ampullaire en proximal de l'ovaire. La fécondation est réalisée dans cette dernière partie, suite à la progression ascendante des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin.

La lumière des trompes est bordée par un épithélium cilié, permettant la migration du zygote vers l'utérus à l'aide des mouvements synchronisés des cils. L'existence d'implantation pathologique de l'embryon au niveau de la trompe peut être la conséquence d'un trouble de cet épithélium.

3. L'utérus

L'utérus est un organe musculaire creux, à parois épaisses, situé en médian entre la vessie et le rectum, où la nidation aura lieu pour mener à bien une grossesse.

La paroi de l'utérus se distingue en trois tuniques⁶ : la séreuse sur sa partie extérieure, le myomètre composé d'une musculature lisse et qui constitue la partie la plus épaisse de la paroi, et l'endomètre dans sa partie interne. C'est la desquamation de cet endomètre qui est responsable du saignement lors des menstruations.

Le col utérin est composé en majeure partie d'un tissu conjonctif dense bordé par un épithélium glandulaire responsable de la sécrétion de la glaire cervicale, puis d'un épithélium stratifié au niveau de sa partie vaginale. La frontière entre ces deux épithéliums est la zone de transformation, qui peut être le site de lésions dysplasiques.

La glaire cervicale subit des modifications physico-chimiques au cours du cycle sous l'influence des hormones sexuelles. Elle conditionne ainsi le passage des spermatozoïdes vers l'utérus.

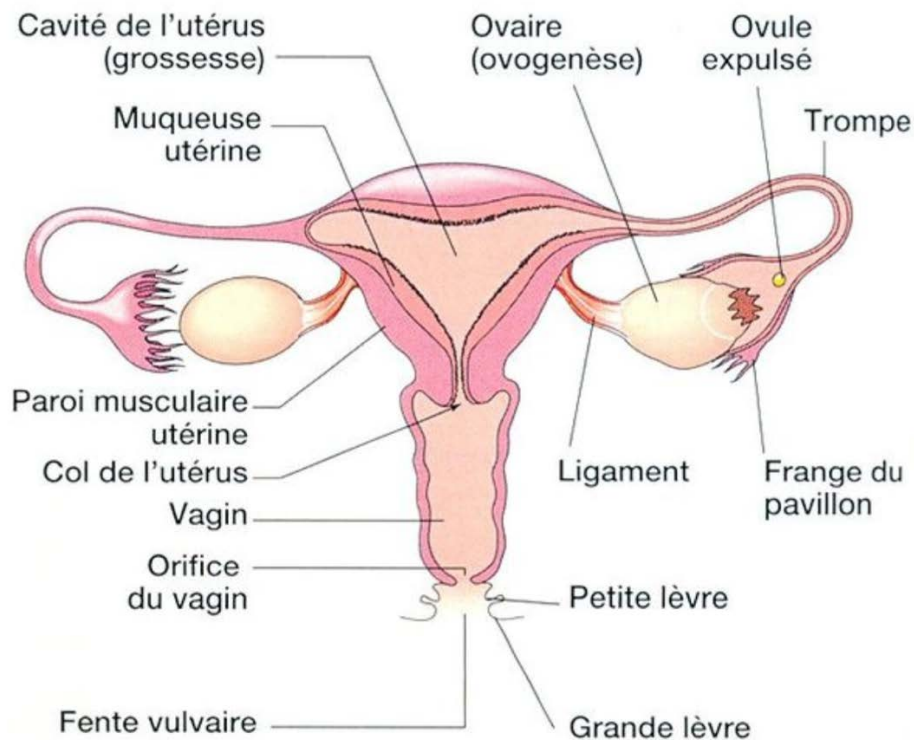


Figure 1. Appareil reproducteur féminin

https://12d4d4fc-a-62cb3a1a-s-sites.googlegroups.com/site/grainedesvt/chapitre-1-devenir-un-homme-devenir-une-femme/S_appareil-genital-feminin-face
consulté le 7/10/21

B. Contrôle hormonal sur les organes reproducteurs

1. Phase folliculaire

Chaque ovocyte I quiescent est entouré de quelques cellules folliculaires constituant ainsi le follicule primordial.⁷

Les follicules primordiaux recrutés se transforment en follicules secondaires en plusieurs mois, puis évoluent jusqu'au stade de follicules antraux précoces.

Lors de cette période de transformation, la multiplication des cellules folliculaires autour des ovocytes I entraîne la formation de la granulosa, qui prolifère et produit alors deux enveloppes : la thèque interne et la thèque externe. L'ovocyte contenu augmente en taille tout au long du processus, mais reste bloqué en prophase de la première division méiotique. Sous l'action de la granulosa, un espace se crée au sein du follicule, l'antrum.

La phase folliculaire correspond aux 14 premiers jours d'un cycle menstruel de 28 jours.⁶ Lors des premiers jours du cycle, l'aromatase présente au niveau de la granulosa permet l'aromatisation des androgènes produits par la thèque interne en œstrogènes⁵, puis cette production enzymatique est renforcée par l'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH, hormone hypophysaire, sur les cellules de la granulosa. La follicule ayant présenté le plus rapidement ses récepteurs à la FSH est davantage stimulé que les autres, et devient alors le follicule de De Graaf⁸. Ce phénomène de recrutement cesse à la ménopause.

La FSH et l'œstradiol deviennent synergiques, et permettent la prolifération des cellules de la granulosa. Puis la sécrétion d'inhibine par le follicule et l'accumulation d'œstradiol entraîne une nette diminution de la FSH par rétro-contrôle négatif⁹, ce qui n'empêche pas la croissance du follicule car il est riche en récepteurs de haute affinité pour cette FSH. En revanche, cette diminution entraîne l'apoptose des autres follicules, et la dégénérescence des ovocytes contenus.

Le follicule de De Graaf, contient donc l'ovocyte prêt à l'ovulation, il a augmenté en taille grâce aux cellules de la granulosa qui jouent un rôle protecteur et métabolique.

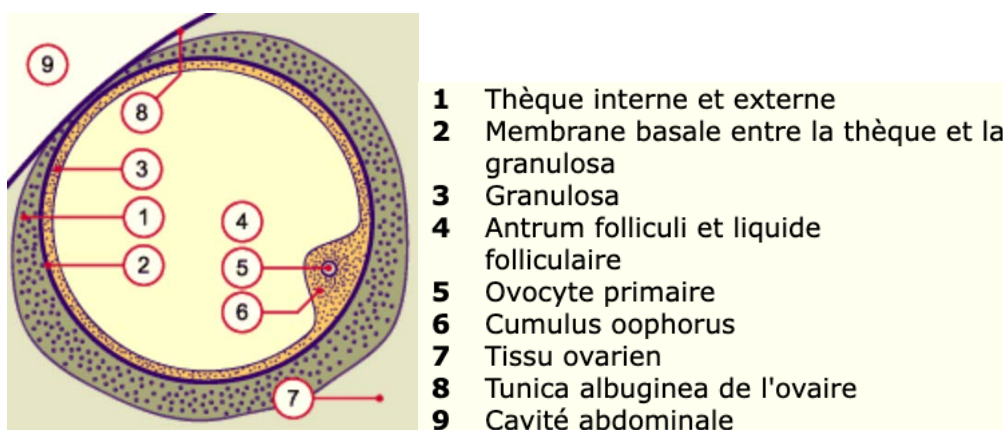


Figure 2. Follicule de Graaf

<http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/eisprung02.html#heranreifen>
 consulté le 7/10/21

Pendant cette phase folliculaire, les cellules de l'épithélium endométrial de l'utérus prolifèrent sous l'effet des œstrogènes. Cette imprégnation oestrogénique entraîne parallèlement la prolifération des glandes en profondeur dans le stroma et l'installation d'artères spiralées qui grandissent de la zone basale vers la lumière utérine.⁵ Cette phase folliculaire est concomitante à la phase proliférative de l'utérus.

L'action des œstrogènes sur le myomètre utérin favorise les contractions des fibres musculaires lisses facilitant l'ascension des spermatozoïdes vers les trompes pour permettre la fécondation.¹⁰

Par ailleurs la concentration croissante d'œstrogènes permet de rendre le mucus cervical abondant, fluide et aqueux, plus perméable au passage des spermatozoïdes.

Enfin, l'imprégnation oestrogénique stimule la synthèse de récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales. Les œstrogènes permettent donc de préparer ces cellules à la phase lutéale.

2. Phase lutéale

L'ovulation est déclenchée par un pic de LH⁶ qui signe la fin de la phase folliculaire. La paroi folliculaire se rompt, libérant ainsi l'ovocyte II entouré de la zone pellucide (constitué de glyco-aminoglycanes sécrétés par la granulosa) et de quelques cellules folliculaires formant ensemble le *cumulus oophorus*⁵. La cellule la plus interne, en contact avec l'ovocyte II est appelée *corona radiata*. L'ovocyte libéré achève sa première division méiotique, pour se bloquer en métaphase de seconde division.

Les cellules de la granulosa demeurées dans l'ovaire prolifèrent et acquièrent des capacités endocrines pour devenir les grandes cellules lutéales, qui sécrètent de la progestérone et de l'œstradiol à partir des précurseurs androgéniques produits par les petites cellules lutéales. La structure formée par ces cellules lutéales est appelée corps jaune, dont le rôle est de sécréter des œstrogènes, de la progestérone en grande quantité, et de l'inhibine sous l'effet du pic de LH.

Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune persiste pendant 14 jours, puis dégénère et arrête son activité sécrétoire qui induit la chute hormonale et l'apparition des menstruations. En revanche, si une grossesse débute, le corps jaune maintient son activité sécrétoire pendant trois mois grâce au maintien apporté par la *human Chorionic Gonadotrophine* (hCG) sécrétée par l'embryon ; puis il régresse et le placenta prend le relais de sécrétion endocrine.

Après l'ovulation, l'utérus entre en phase sécrétoire afin de préparer la nidation. ⁶ Le relais hormonal est réalisé par la progestérone qui devient l'hormone principale en inhibant la synthèse de récepteurs aux œstrogènes et en stimulant l'activité enzymatique de la 17 β -hydroxy-déshydrogénase qui convertit l'œstradiol en œstrone, moins affine pour ses récepteurs. La prolifération des cellules endométriales cesse, et l'apparition de petite vacuoles intracellulaires, riches en glycogène et en lipides, est observée. Le contenu de ces vacuoles se décharge dans la zone glandulaire pour être sécrété par l'endomètre. Parallèlement aux modifications glandulaires, la progestérone stimule la sécrétion de prostaglandines provoquant le gonflement des fibrocytes du stroma qui acquièrent une apparence spongieuse, reflet d'un métabolisme accru, et sont appelées cellules déciduales.⁵ Une dizaine de jours après l'ovulation, cette transformation déciduale s'étend sous la surface épithéliale et autour des glandes.

La progestérone, à l'inverse des œstrogènes, inhibe les contractions myométriales afin de permettre l'implantation de l'œuf fécondé. ¹¹ Cette quiescence utérine est maintenue toute la grossesse afin d'éviter un avortement ou un accouchement prématuré.

Si aucune implantation embryonnaire n'a lieu, la production de progestérone cesse au 14^e jour post-ovulatoire. La chute hormonale entraîne l'affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre avec une ischémie générale responsable de la nécrose des glandes tubulaires, du chorion et des vaisseaux. Les contractions rythmiques permettent l'évacuation des débris par des saignements, c'est le phénomène de menstruation. Par convention, le premier jour des règles correspond au premier jour du cycle menstruel.

En revanche, en cas de grossesse, la survie du corps jaune permet de maintenir l'imprégnation par la progestérone qui encourage la décidualisation. Ce stroma deviendra alors une source importante pour divers peptides nécessaires au développement de la grossesse.

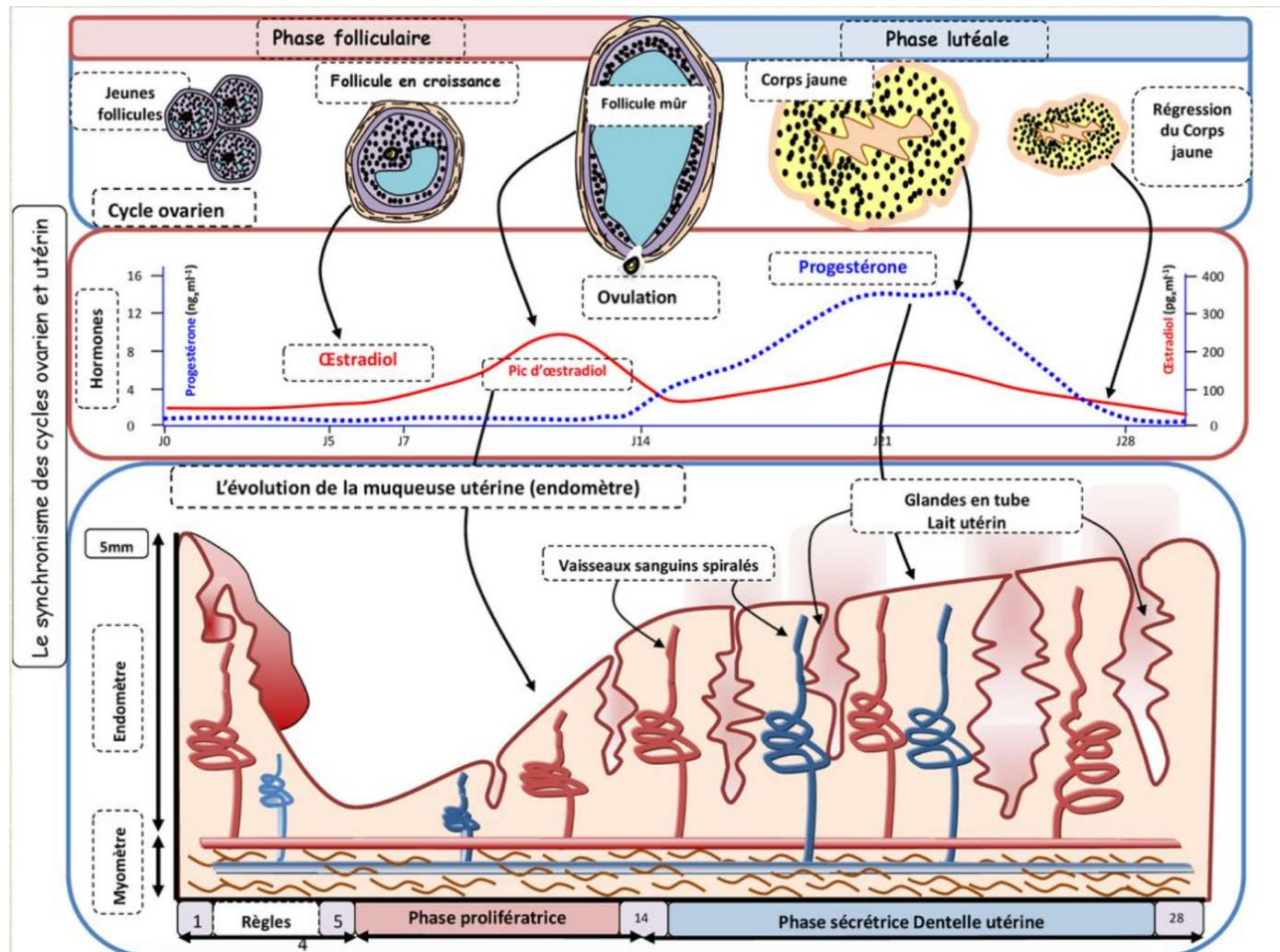


Figure 3. Mise en parallèle des cycles ovariens et utérin.

<https://slideplayer.fr/slide/13803023/>
 Consulté le 7/10/21

C. Contrôle du cycle menstruel par l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse se localise au niveau de la selle turcique de l'os sphénoïde, à la base de l'encéphale, en dessous de l'hypothalamus ¹¹. Elle est formée de deux lobes adjacents, l'antéhypophyse (ou adénohypophyse) et la post-hypophyse (ou neurohypophyse). La jonction entre l'antéhypophyse et l'hypothalamus est réalisée par le biais des vaisseaux portes qui permettent une communication sanguine locale.

La GnRH est la seule hormone hypothalamique présentant une action sur les gonades par le biais des hormones hypophysaires FSH et LH couramment appelées « gonadotrophines ». Sa sécrétion se fait de manière pulsatile, la fréquence et l'amplitude variant au cours du cycle, ce qui permet de stimuler préférentiellement soit la sécrétion de FSH soit celle de LH. Par conséquent, une administration continue inhibe la production des gonadotrophines.

Les stéroïdes sexuels et l'inhibine sont les principaux responsables du rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'inhibine, produite par la granulosa et la thèque¹², dont la concentration augmente en fin de phase folliculaire puis durant la phase lutéale pour finalement diminuer avec la dégénérescence du corps jaune, inhibe spécifiquement la sécrétion de FSH.

Au début du cycle menstruel, tous les taux plasmatiques des hormones ovariennes sont bas, conséquence de la chute hormonale provoquée par la dégénérescence du corps jaune. Les taux plasmatiques de LH et FSH augmentent alors progressivement pendant la phase folliculaire.¹¹

La libération de FSH permet le recrutement et le développement folliculaire jusqu'au stade folliculaire antral, elle agit en concomitance avec les œstrogènes. L'augmentation de la concentration en œstrogènes induit un rétro-contrôle négatif sur les gonadotrophines, parallèlement à l'augmentation de la concentration en inhibine. La diminution du taux de FSH produite empêche le recrutement de nouveaux follicules. Par cet échange endocrinien très fin, la sélection du follicule de De Graaf est réalisée.

Lors de la phase folliculaire tardive, la concentration en œstrogènes augmente de façon exponentielle. Le rétrocontrôle négatif effectué sur l'axe HT-HP devient un rétrocontrôle positif : on obtient alors un pic de LH et FSH¹³. Le pic de LH est le principal facteur déclenchant de l'ovulation. Le follicule de De Graaf ayant acquis de nombreux récepteurs à la LH est sensible à ce pic ce qui entraîne sa rupture de ce follicule et permet la libération de l'ovocyte II.⁸

Le pic de LH stimule également la lutéinisation du follicule, soit sa transformation en corps jaune. Ce dernier sécrète de grandes quantités de progestérone, des œstrogènes et de l'inhibine, qui vont tous produire un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH.¹¹ Les concentrations résultantes en gonadotrophines sont donc plus faibles lors de la phase lutéale. La régression du corps jaune est due à une réduction de la sensibilité de ses récepteurs à la LH. Il dégénère en fin de cycle provoquant une chute hormonale.

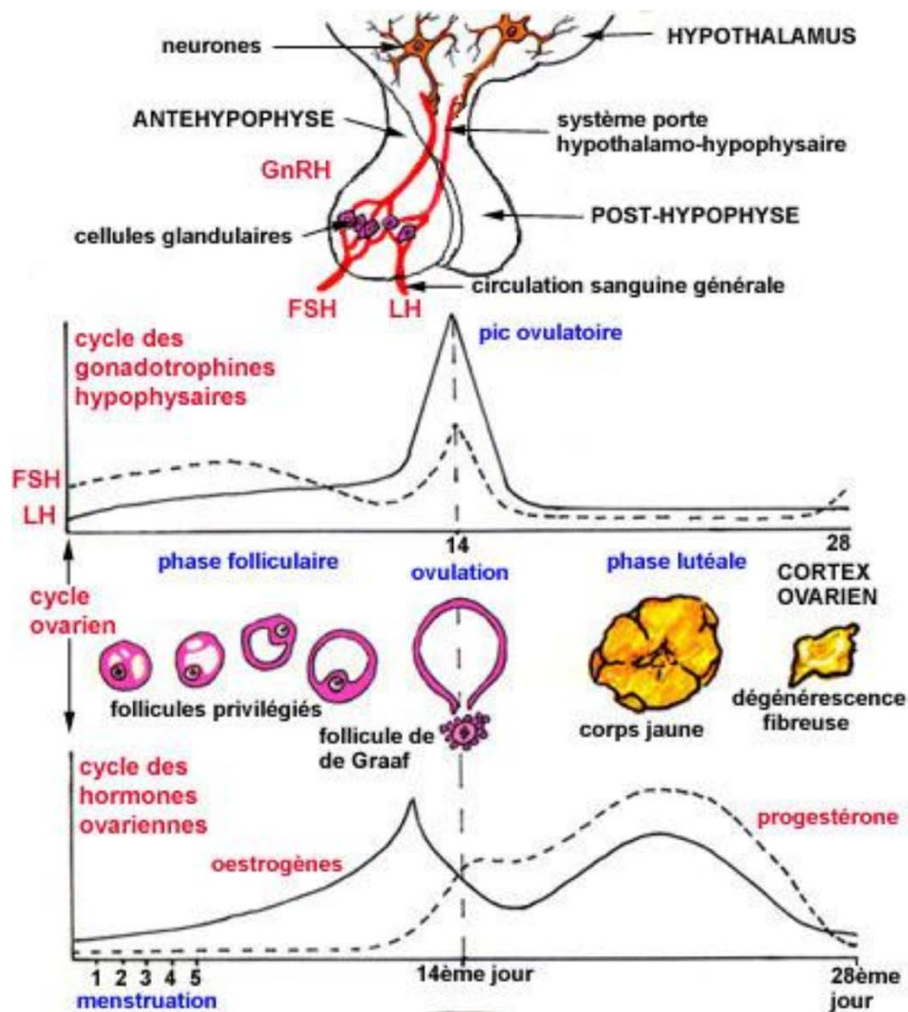


Figure 4. Schéma général de l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur un cycle menstruel

D. Méthodes de contraception

1. La contraception par méthode « traditionnelle naturelle »

La fécondation se produit par rencontre entre un gamète mâle, un spermatozoïde, et un gamète femelle, l'ovocyte libéré au niveau de la trompe. La contraception permet de contrôler la fertilité afin d'éviter le développement d'une grossesse.

Les méthodes dites « naturelles » sont essentiellement basées sur :

- Le retrait avant l'éjaculation par l'homme
- L'abstinence périodique en fonction de l'observation du cycle menstruel
- L'auto-observation, notamment de la glaire cervicale ou du relevé de température chez la femme, pour déterminer la période de fécondité

Ce sont des méthodes pouvant être adaptées aux femmes dont les cycles sont réguliers et qui ont une bonne maîtrise de la méthode choisie. On les déconseille lors de la puberté ou près de la ménopause, moments où les cycles peuvent être perturbés. ¹⁴

Ces méthodes sont moins efficaces qu'une contraception mécanique ou hormonale. ¹⁵

2. La contraception mécanique

La contraception dite mécanique empêche la fécondation soit par :

- Création d'une barrière physique entre les gamètes avant qu'elles n'entrent en contact : le préservatif masculin (externe) et féminin (interne), le diaphragme, et la cape cervicale. Les préservatifs masculins et féminins sont les seuls contraceptifs permettant de se protéger d'une infection ou maladie sexuellement transmissible.
- Le dispositif intra-utérin en cuivre gêne la nidation au sein de l'endomètre, et présente une action spermicide grâce à sa composition en cuivre.

L'efficacité des premières est soumise à des erreurs de manipulation par les utilisateurs, alors que le DIU nécessite simplement une intervention médicale ponctuelle, sans modification nécessaire par la patiente ensuite. Ceci explique sa meilleure efficacité contraceptive. ¹⁶

Le DIU est efficace dès sa pose, et peut rester en place entre 3 à 10 ans. L'utilisation d'un stérilet est contre-indiquée chez les femmes ayant une malformation de l'utérus, un cancer du col ou de l'endomètre, une pathologie génitale haute ou une IST récidivante (ou datant de moins de 3 mois). Les femmes venant d'accoucher par voie basse devront patienter quatre semaines. Enfin, une maladie de Wilson, une allergie au cuivre, ou une tuberculose génitale contre-indique l'utilisation de cette contraception.

3. La contraception hormonale

La contraception hormonale peut être scindée en deux grands groupes :

- Les oestroprogestatifs

Ils se présentent sous la forme de comprimés (« pilules »), d’anneau vaginaux ou de patches. Ils ont le statut de médicaments, et nécessitent donc une prise en charge médicale ainsi qu’un suivi de la patiente. Les contre-indications sont principalement d’ordre thromboemboliques veineux ou artériels. De ce fait, il est nécessaire d’effectuer une recherche des facteurs de risques thromboemboliques pour estimer le risque cardiovasculaire. ¹⁴ Leur mode d’action, leur effet indésirables et leurs contre-indications seront décrits plus en détail par la suite.

L’anneau vaginal est posé pour une durée de 3 semaines, alors que le patch se change toutes les semaines pendant 3 semaines puis une pause doit être observée la 4^e semaine.

- Les progestatifs

L’hormone utilisée est donc un progestatif de synthèse, présent dans un implant (étonogestrel), ou un stérilet (lévonorgestrel). L’implant est efficace pour une durée de 3 ans, et sa pose doit prendre en compte le risque de troubles menstruels (aménorrhée, spotting) responsables d’un retrait prématuré. Il est contre-indiqué en cas d’accidents thromboemboliques évolutifs, de saignements génitaux inexplicables, de pathologie hépatique sévère ou encore de cancers hormono-dépendant. Le DIU, quant à lui, présente une action contraceptive pour 5 ans grâce à l’épaississement de la glaire cervicale par la diffusion du progestatif, empêchant le passage des spermatozoïdes. Il nécessite les mêmes précautions d’emploi que le DIU au cuivre vu précédemment.

Il est possible de réaliser des injections d’acétate de médroxyprogestérone tous les 3 mois, mais leur indication est limitée dans le temps compte tenu des risques (thrombose veineuse, prise de poids, diminution de la densité osseuse...) et est réservée aux cas où un autre type de contraception est impossible.

Enfin, la pilule dite microprogestative est composée uniquement d'un progestatif de synthèse. Elle a une action sur la glaire cervicale ainsi que l'endomètre, en les rendant respectivement inaptes à la traversée des spermatozoïdes ou à la nidation d'un œuf fécondé. Elles sont efficaces à conditions de les prendre tous les jours à la même heure. Elles présentent moins de contre-indications que les pilules oestroprogestatives (OP) et peuvent être prescrit en première intention selon les recommandations.

II. La contraception oestroprogestative

Dans les années 1930, Haberlandt (professeur de physiologie à Innsbruck, Autriche) évoqua le concept d'une contraception basée sur un contrôle hormonal en injectant sur des lapins des extraits ovariens, et réalisa les premiers essais cliniques à Budapest dans l'espoir de mettre en évidence le contrôle de la fertilité féminine de manière hormonale.¹⁷

Les « pilules » contraceptives sont composées

- Soit d'un progestatif de synthèse seul ;
- Soit de l'association d'un progestatif de synthèse dont la nature diffère selon la génération de pilule et d'un œstrogène qui peut être synthétique (éthinyloestradiol le plus souvent ou valérate d'œstradiol) ou naturel (17 β -œstradiol)

L'usage de cette contraception nécessite une prise en charge adaptée, notamment en raison des risques cardiovasculaires, hépatiques et métaboliques conférés.¹⁸ Sa prescription et son suivi doivent suivre des modalités que nous aborderons en fin de chapitre.

A. Mécanisme d'action et modalités d'usage de la contraception OP

Les pilules oestroprogestatives, aussi appelées pilules combinées, se différencient en fonction du type et de la dose d'œstrogène, du type de progestatif, et du type d'association. Elles présentent trois actions majeures ayant pour but le contrôle de la reproduction¹⁹ :

- Le blocage de l'ovulation lié au rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Comme dans la phase lutéale d'un cycle menstruel normal, les fortes concentrations plasmatiques en hormones stéroïdiennes contenues dans les pilules oestroprogestatives agissent sur l'axe HT-HP et bloquent la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH. Ce rétrocontrôle n'est effectif qu'en cas de prise quotidienne de la pilule.
- La modification de la glaire cervicale par l'action du progestatif. Le mucus cervical s'épaissit par modification des mailles glycoprotéiques. Cette glaire devient plus dense et imperméable au passage des spermatozoïdes. Aussi, les contractions au niveau des trompes de Fallope sont diminuées perturbant le flux de transition vers l'ovaire des spermatozoïdes.²⁰

- L'inhibition de la croissance de l'endomètre, le rendant inapte à une éventuelle nidation. La muqueuse devient rapidement hypoplasique.²¹ Les tubes des glandes de l'endomètre sont peu nombreux, étroits et rectilignes. Les phénomènes sécrétoires sont très réduits ou absents. Le chorion cytogène, c'est-à-dire le tissu conjonctif de soutien et d'emballage qui entoure les glandes endométriales, est œdémateux et richement cellulaire, les artérioles spiralées sont absentes.

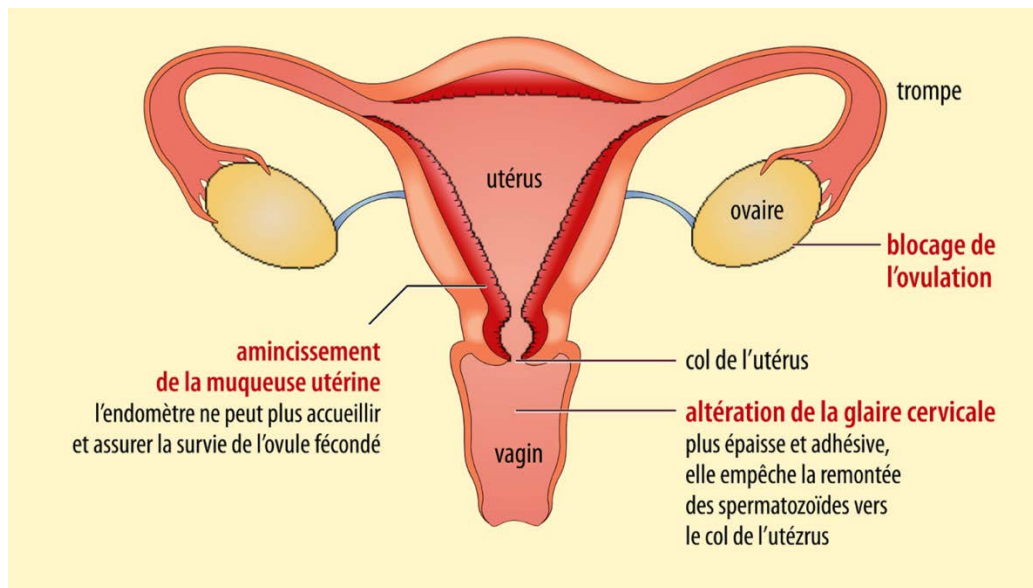


Figure 5. Schéma des trois niveaux d'action de la contraception hormonale

<https://www.universalis.fr/media/DE131031/>
Consulté le 30/10/21

Ces différentes actions des oestroprogestatives font de la pilule l'une des méthodes contraceptives les plus efficaces sur le marché, avec un indice de Pearl égal à 0,3.¹⁵ Cet indice représente le nombre de grossesses pour cent femmes traitées pendant un an. Cela signifie que, théoriquement, sur un total de mille femmes traitées par contraception œstroprogestative pendant un an, moins d'une femme déclenche une grossesse.

Cependant, l'efficacité pratique recense 8 utilisatrices sur 100 qui déclarent une grossesse sous contraceptif OP. En effet, l'oubli de la prise d'un comprimé est fréquent et correspond au principal motif d'échec de cette méthode contraceptive. En effet, ces pilules reposent sur l'administration simultanée de l'œstrogène et du progestatif pendant 21 ou 24 jours, suivie d'un arrêt ou de la prise de comprimés inactifs pendant 7 ou 4 jours respectivement. L'oubli d'un comprimé peut entraver l'efficacité théorique.

B. Des hormones naturelles aux hormones de synthèse.

Pour rappel, la numérotation des formules chimiques :

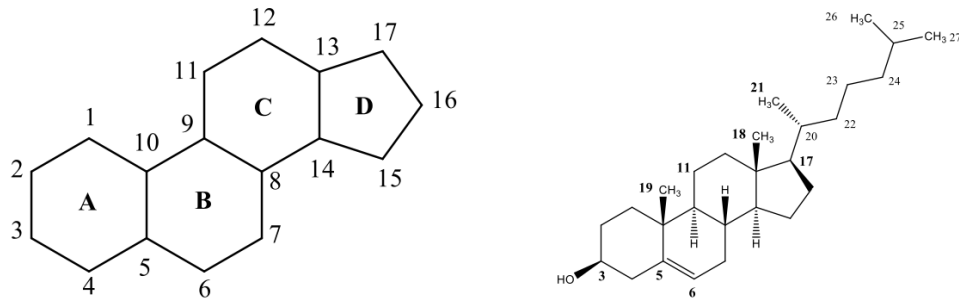


Figure 6. Formules numérotées du noyau stérane et du cholestérol

1. Les œstrogènes de synthèse.

a) *Le 17 β œstradiol : physiologie et pharmacodynamie*

Comme vu précédemment, le 17 β -œstradiol, œstrogène endogène, est responsable du développement des caractères sexuels secondaires ainsi que du bon déroulement du cycle menstruel. Son action sur l'axe HT-HP conditionne l'ovulation et c'est justement l'effet recherché pour la contraception.

Il présente aussi un rôle bénéfique dans le métabolisme osseux par augmentation de la densité osseuse. Le 17 β -œstradiol (E2) augmente les récepteurs aux LDL et entraîne donc une diminution des LDL-cholestérol circulants. Les œstrogènes endogènes protègent ces LDL de l'oxydation et permettent aussi l'augmentation des HDL-cholestérol.²² Différentes études s'accordent pour mettre en évidence une cholestérolémie totale augmentée en absence d'œstrogènes, avec des résultats controversés par rapport à leur influence sur la triglycéridémie.²³ De plus, l'œstradiol favorise la production de monoxyde d'azote, NO messager radicalaire vasculo-protecteur, ainsi que la cicatrisation artérielle post-agression. Ce mécanisme athéro-protecteur est renforcé par l'effet immuno-modulateur de l'œstradiol sur les monocytes notamment lors de leur passage trans-endothélial.²⁴ L'activité du 17 β œstradiol sur les glandes sébacées permet une diminution de sécrétion de sébum. Par ailleurs, il a été observé lors d'études comparatives, que les œstrogènes jouent un rôle de protecteur cardiovasculaire, bien que leur mode d'action à ce niveau soit encore à élucider.²⁵

Enfin les œstrogènes sont capables d'engendrer *via* une stimulation anarchique d'un de leur récepteur, une prolifération cellulaire et une levée du phénomène d'apoptose responsable du risque d'apparition de cancers du sein ou de l'endomètre notamment. ²⁶

L'E2, par son rôle prépondérant dans le cycle menstruel, est une molécule de choix pour la conception d'une contraception hormonale. Cependant, ses caractères pharmacodynamiques présentent des désavantages considérables notamment en termes de biodisponibilité et d'efficacité d'action. La biodisponibilité par voie orale du E2 est très faible, de l'ordre de 2 à 5% de la dose prise. Le 17 β estradiol est hydrolysé dans le tube digestif en œstrone E1 par la muqueuse gastro-intestinale. ²⁷ Il subit aussi un très fort effet de premier passage hépatique, puisque 95% est métabolisé en œstrone E1 et autres métabolites inactifs avant d'atteindre la circulation systémique. L'une des particularités de l'œstradiol est que ses nombreux métabolites constituent un réservoir à partir duquel il est possible de produire de nouveau de l'œstradiol actif *via* le cycle de réabsorption entéro-hépatique. Ce phénomène est responsable d'un allongement de la demi-vie jusqu'à 12h après une prise orale et un effet retard sur l'élimination finale du 17 β estradiol. ²⁸ Ces propriétés rendent la molécule d'œstradiol peu rentable sur un plan pharmacocinétique : au vu de la dose active délivrée, de fortes doses d'E2 sont administrées. On augmente alors le risques d'effets indésirables, la balance bénéfice/risque est désavantagée.

La réflexion est de produire une molécule aux effets antigonadotropes similaires à l'E2 en se délestant de ses effets secondaires pour assurer une contraception efficace. Ces effets sont liés à la dose d'administration par voie orale notamment, alors la recherche essaye de l'optimiser. D'autres molécules de synthèse sont produites : le valérate d'œstradiol et l'éthinylestradiol.

b) Le valérate d'œstradiol et l'œstradiol sous forme micronisée

Il existe une forme micronisée ou une forme de prodrogue de type ester, le valérate d'œstradiol, dont le caractère liposoluble facilite son passage membranaire dans le tube digestif et augmente ainsi l'absorption du principe actif.

Ainsi ces formes produites s'émanent du problème de liposolubilité de l'oestradiol, en revanche elles présentent elles aussi un fort effet de premier passage hépatique : leur métabolisation est aussi importante que l'E2. Leur administration par voie orale requiert de fortes doses et donc augmente le risque d'effets secondaires.

c) L'éthinylestradiol : modification structurale et pharmacodynamie

L'œstrogène le plus utilisé en contraception est l'éthinylestradiol, produit dérivé du 17β estradiol. L'adjonction d'un radical éthinyl en C17 lui confère de meilleures propriétés pharmacocinétiques.²⁹ L'EE présente une plus grande résistance à la dégradation intestinale et hépatique. Il est rapidement absorbé au niveau de l'intestin grêle, avec un pic plasmatique atteint 2h après sa prise orale. Au niveau hépatique, le radical éthinyl interfère avec les processus d'hydroxylation et d'oxydation du noyau aromatique avec un cycle entéro-hépatique prolongé et une demi-vie d'environ 36h plus ou moins 13h. La puissance biologique de l'EE est près de 100 fois supérieure à celle de l'E2, ce qui permet d'utiliser des doses plus faibles pour la prise orale tout en maintenant une efficacité contraceptive satisfaisante.

En revanche, sa métabolisation hépatique reste importante : l'EE entraîne une forte activation des systèmes enzymatiques et est responsable de la synthèse accrue des facteurs de coagulation. Il en résulte une hypercoagulabilité à l'origine en partie des effets secondaires vasculaires.³⁰

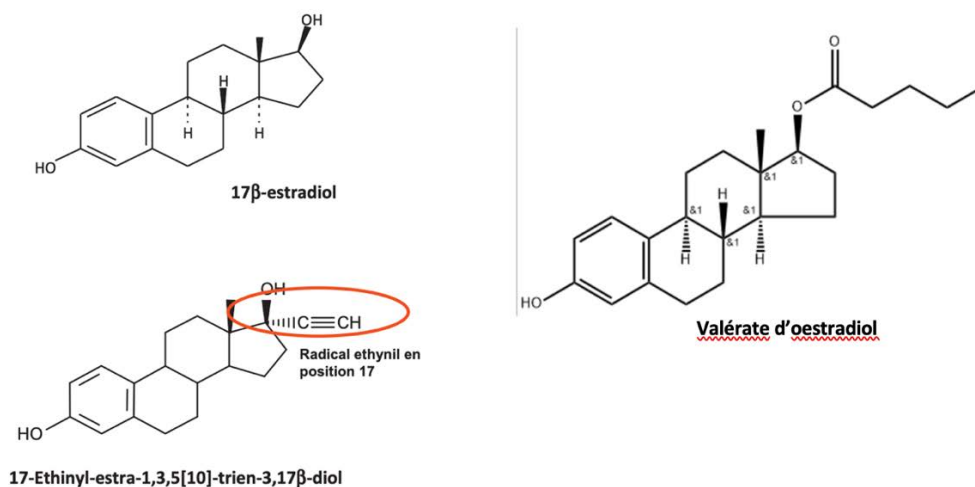


Figure 7. Structures comparées du 17β-estradiol, du valérate d'œstradiol et de l'éthinylestradiol.²⁹

https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0300193.htm
Consulté le 30/10/21

d) *Effets indésirables des œstrogènes de synthèse*

- **Troubles de la coagulation**

On observe une synthèse accrue des facteurs de coagulation (I, II, VII, IX, X) et donc une augmentation du risque de thromboses veineuses.³¹ Ce risque est majoré la première année d'utilisation d'une contraception oestroprogestative. Ces troubles de la coagulation sont à l'origine d'effets indésirables graves lors de l'utilisation de la COC : les accidents thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse) et artériels (AVC, infarctus du myocarde) sont rares mais restent la crainte majeure d'une mise en place d'une contraception oestroprogestative. Une recherche de facteurs de risques cardiovasculaires est nécessaire pour permettre une prescription sécurisée de contraception combinée orale

- **Troubles du métabolisme lipidique**

L'éthinylestradiol par voie orale tend à diminuer les taux de LDL, à augmenter la synthèse de VLDL et donc le taux plasmatique de triglycérides. Parallèlement, il augmente aussi la concentration de cholestérol HDL de façon dose-dépendante.³²

- **Pathologies vasculaires**

Les tests épidémiologiques ont démontré que le risque thromboembolique veineux existe dès le premier mois d'utilisation d'une contraception oestroprogestative, et dépend notamment de la dose de l'EE et du progestatif utilisé.³³

- **Troubles du métabolisme glucidique**

Une diminution de la tolérance au glucose et un hyperinsulinisme peuvent être observés sous l'action de l'éthinylestradiol.³⁴ La principale inquiétude à ce propos est le risque vasculaire pouvant résulter d'hyperglycémies chroniques (micro et macroangiopathies).

- **Hypertension artérielle**

Les œstrogènes de synthèse induisent une rétention hydrosodée, et sont à risque de développement d'hypertension artérielle chez la patiente.

- **Risque carcinogène**

Le risque carcinogène a fait l'objet d'un long débat scientifique, car difficile à démontrer. Le Centre international de recherche sur le Cancer à Lyon a rendu ses conclusions : les contraceptifs oraux oestroprogestatifs augmentent le risque de cancer du sein, du col de l'utérus et du foie, mais ils réduisent de moitié la survenue de cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Cependant, considérant les bénéfices de la contraception, et les risques liés à une interruption de grossesse, l'usage de la pilule OP n'est pas remis en cause par ces observations. ³⁵

2. Les progestatifs de synthèse

La progestérone, hormone majoritaire après l'ovulation, prépare l'utérus à la nidation et au maintien de la gestation, diminue la production de glaire cervicale et empêche les contractions du myomètre.

Une imprégnation oestrogénique est nécessaire à l'activité physiologique de la progestérone car les œstrogènes permettent l'expression de ses récepteurs. La progestérone présente des effets progestatifs liés à son activité propre et une action anti-oestrogénique par induction de la dégradation en œstrone, moins active.

Elle agit en synergie avec les œstrogènes au niveau des seins pour permettre une prolifération alvéolo-acineuse.

La progestérone présente une action anti-androgénique, qui se traduit par l'inhibition de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone par la 5 α -réductase. La dihydrotestostérone est le métabolite androgénique actif. La progestérone à forte dose exerce aussi une activité antigonadotrope par régulation négative de la sécrétion de LH. ³⁶ Enfin, la progestérone est natriurétique car, capable de se lier au récepteur des minéralocorticoïdes, elle empêche l'action de l'aldostérone et permet d'augmenter l'élimination urinaire et donc la diurèse. ³⁶

Les progestatifs de synthèse utilisés pour la contraception peuvent être classés par familles chimiques en fonction de leur molécule précurseur, la testostérone ou la progestérone. ³⁰

a) *Dérivés de la testostérone : les norstéroïdes*

Comme pour l'E2, les études cherchent à optimiser la balance bénéfice/risque du dosage en améliorant la pharmacodynamie du progestatif pour assurer une activité antigonadotrope avec le moins d'effets secondaires.

L'ajout d'un radical éthyne en C17 α de la testostérone permet d'améliorer sa biodisponibilité par voie orale. Cependant, la 17 α -éthynyltestostérone présente une activité androgénique majoritaire. Afin d'obtenir une action similaire à celle de la progestérone il a fallu retirer le carbone en C19 et obtenir ainsi la 19-noréthistérone. Les composés présentant ce noyau stéroïde font partie du groupe des dérivés de la 19-nortestostérone. Bien que leur composante androgénique soit diminuée, elle est responsable d'effets secondaires. Leur demi-vie est longue et varie de 10 à 50h selon les produits.³⁶

Parmi les dérivés de la 19-nortestostérone, les premiers apparus sur le marché ont été la noréthistérone, le lévonorgestrel et le norgestrel.

L'ajout d'un groupement méthyle en C18 améliore l'activité progestative et antigonadotrope du lévonorgestrel mais renforce aussi son action androgénique. Sa demi-vie est longue de 24 à 55h.³⁶

Les désogestrel, gestodène et norgestimate ont été commercialisés plus tard, avec pour objectif de diminuer les effets indésirables liés au métabolisme glucidique et lipidique, ainsi que d'atténuer les effets androgéniques.

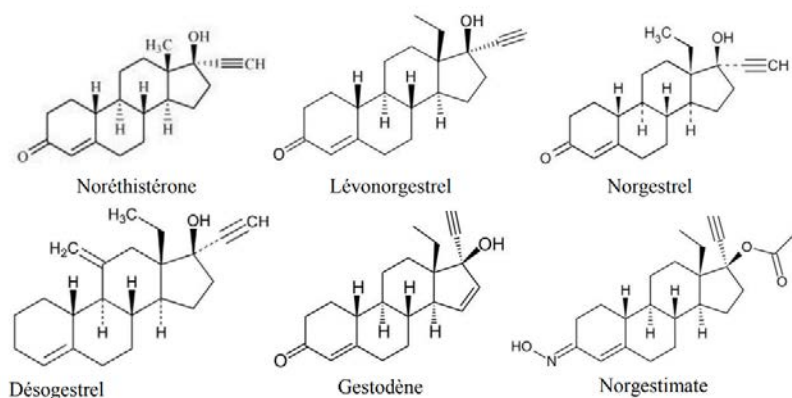


Figure 8. Structures chimiques des dérivés de la 19-nortestostérone.

<http://thesesante.ups-tlse.fr/1037/1/2013TOU32105.pdf>
Consulté le 30/10/21

b) Dérivés de la 17 hydroxyprogestérone

Parmi les molécules dérivant de la progestérone, on retrouve les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone et le normégestrol, seul dérivé norpregnane par perte du méthyle C19.

L'acétate de chlormadinone, comme l'acétate de cyprotérone, sont des dérivés de la 17 hydroxyprogestérone. Ils résistent à la dégradation hépatique et présentent une biodisponibilité supérieure à celle de la progestérone naturelle. Leur demi-vie diffère, car bien que leur liaison aux protéines plasmatiques soit faible, l'acétate de cyprotérone se stocke dans le tissu adipeux et prolonge ainsi son action jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement.

L'acétate de nomégestrol, dérivé norpregnane, présente une activité proche des norstéroïdes mais sans l'action androgénique et sa demi-vie est équivalente à 30h. Il se lie aux récepteurs à la progestérone et possède donc une forte activité lutéomimétique. Par son action antigonadotrope il permet la suppression de l'ovulation.

Enfin, parmi ces progestatifs, on retrouve la drospirénone et le diénogest. La première est un dérivé de la spironolactone et présente de ce fait une forte affinité pour le récepteur aux minéralocorticoïdes. Elle a une faible affinité pour le récepteur à la progestérone, et a une action inhibitrice sur la sécrétion des gonadostimulines. Le diénogest, quant à lui, est un progestatif dit « hybride » car il possède les propriétés des progestatifs norstéroïdiens et ceux des dérivés de la progestérone. Son action sur l'endomètre permet de diminuer la fréquence des saignements indésirables.

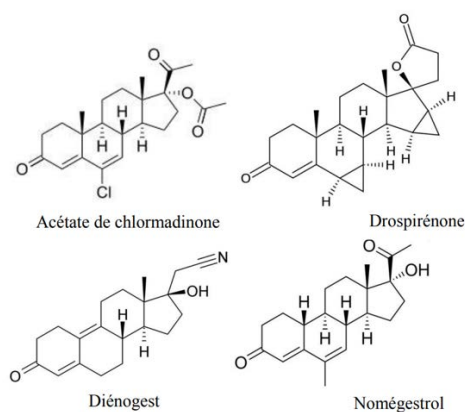


Figure 9. Structures chimiques des dérivés de la progestérone.

<http://thesesante.ups-tlse.fr/1037/1/2013TOU32105.pdf>
Consulté le 30/10/21

c) Effets indésirables des progestatifs de synthèse

- **Activité androgénique**

L'activité androgénique est responsable de l'apparition d'effets secondaires tels qu'une prise de poids, de l'acné voire de l'hirsutisme. L'apparition de différentes générations de progestatifs a notamment cherché à diminuer ces effets androgéniques.

La composante androgénique des norstéroïdes est caractérisée par :

- L'affinité pour les récepteurs aux androgènes, qui diminue avec les générations
- La modulation de l'activité des protéines SHBG qui lient la testostérone. Les norstéroïdes ont tendance à s'y lier aussi, déplaçant la testostérone qui devient alors libre et peut accomplir son action androgénique. D'autre part, l'association avec l'EE permet une l'augmentation de synthèse de la protéine SHBG diminuant alors le taux de testostérone libre. Les 3^e de progestatifs sont moins affins pour cette protéine SHBG et stimulent davantage sa synthèse que les générations précédentes. ³⁶

-

- **Rétention hydro-sodée**

Les norstéroïdes, par augmentation de la production d'angiotensinogène hépatique et de l'activité rénine, entraîne une rétention hydro-sodée pouvant être responsable de l'aggravation d'une hypertension artérielle existante.

- **Troubles métabolisme lipidique**

Les perturbations lipidiques sont liées à l'activité androgénique et seront plus observées pour la 2^e génération de progestatif. L'action des norstéroïdes entraîne une augmentation de la lipase hépatique responsable d'une diminution des HDL-cholestérol. Une diminution des VLDL ainsi que des triglycérides est observée.

- **Troubles métabolisme glucidique**

Une diminution de la tolérance au glucose peut constituer un facteur à prendre en compte dans l'évaluation du risque vasculaire.

- **Troubles de la coagulation**

Les paramètres de coagulation ne sont pas ou peu modifiés. Il existe quelques rares cas de thromboses veineuses sous progestatif.

C. Effets indésirables et contre-indications des OP

La contraception combinée présente donc les risques des œstrogènes et des progestatifs de synthèse.

Parmi ces effets secondaires, on recense des effets indésirables fréquents qui se définissent par des nausées, une tension mammaire (mastodynies), des céphalées, des migraines, et une augmentation de la fatigue. Bien qu'ils soient bénins, ils peuvent être à l'origine de l'arrêt de la contraception.¹⁸

Les principales contre-indications des contraceptifs oraux concernent :

- Le risque vasculaire : antécédent de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie, cardiopathie emboligène, HTA, angor, affections vasculaires cérébrales, affections oculaires, migraine avec aura.
- Un trouble métabolique augmentant le risque d'accident vasculaire : diabète compliqué, dyslipidémie, obésité, tabagisme > 10 cigarettes par jour, immobilisation, chirurgie.
- Le risque carcinogène avec l'existence d'un cancer ou de lésions précancéreuses du sein.

Une attention particulière doit être portée dans les cas suivants : porphyrie (troubles provoqués par une carence en enzyme de la synthèse d'hème), insuffisance rénale, insuffisance hépatique, vascularite, pathologie auto-immune, tumeur hypophysaire.

En raison de ces risques d'effets indésirables graves, et des contre-indications en résultant, la prescription d'une contraception oestroprogestative doit respecter certains critères nécessaires à son bon usage, sécuritaire et efficace. Ces modalités de prescriptions sont détaillées par la suite.

D. Les différentes générations de pilules

Les pilules oestroprogestatives peuvent être classées selon leur génération, qui dépend de la nature de leur progestatif.³⁷ Plus la génération est avancée, plus elle est apparue récemment. La composante oestrogénique est l'éthinylestradiol quelle que soit la génération, à dosages différents, hormis pour la *Qlaira*® et la *Zoely*® qui seront détaillées.

La stratégie employée a pour but de diminuer les effets indésirables des progestatifs de synthèse et d'introduire de nouveaux progestatifs moins androgéniques.

Il existe actuellement 4 générations disponibles, la première datant des années 60.

a) *Première et deuxième génération*

- La noréthistérone (NET) fut le dernier progestatif de première génération utilisé sur le marché, son arrêt de commercialisation remonte à 2016.³⁸

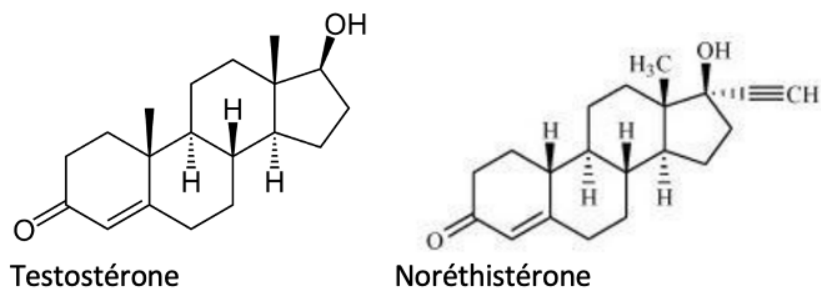


Figure 10. Structure chimique de la testostérone et noréthistérone

La NET était particulièrement adaptée pour les femmes souffrant d'endométrioses, ou de saignements utérins anormaux. Son utilisation en tant que contraceptif couplé à l'EE nécessite des doses inférieures, de l'ordre de 0,35mg/jour, alors que pour la prise en charge d'endométriose ces doses peuvent avoisiner les 10-15mg/jour.

La dernière pilule de première génération retirée était la *Triella*®, qui présentait une dose d'EE de 35 µg.

- Les progestatifs de deuxième génération sont le norgestrel et sa forme active le lévonorgestrel.

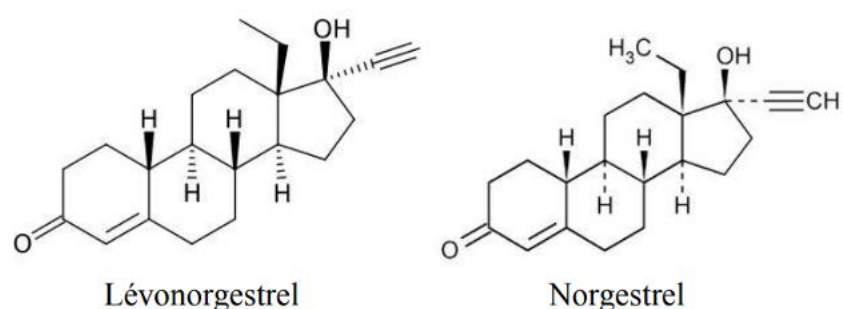


Figure 11. Structure chimique de la lévonorgestrel et norgestrel

Le lévonorgestrel est 10 fois plus actif que la noréthistérone sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, cette activité antigonadotrope plus puissante permet donc de réduire les doses d'EE et par conséquent réduire les risques vasculaires.³⁶ La composante androgénique du lévonorgestrel est améliorée par rapport au NET de première génération mais reste responsable d'effets secondaires. L'introduction des progestatifs de 3^e et 4^e génération a pour objectif de diminuer cette action androgénique.

Les pilules de seconde génération microdosées sont indiquées en première intention lorsqu'une contraception orale est choisie chez la patiente de moins de 35 ans, suite à une exploration cardiovasculaire favorable à leur utilisation.¹⁸

A partir du 1^{er} janvier 2022, ces pilules de seconde génération seront intégralement remboursées pour les femmes de moins de 25 ans.³⁹

L'introduction des progestatifs de 3^e et 4^e génération a pour objectif de diminuer les effets indésirables et d'optimiser les doses d'EE.

b) Troisième génération

Les progestatifs de troisième génération sont le désogestrel, le gestodène et le norgestimate, leur apparition remonte aux années 90.

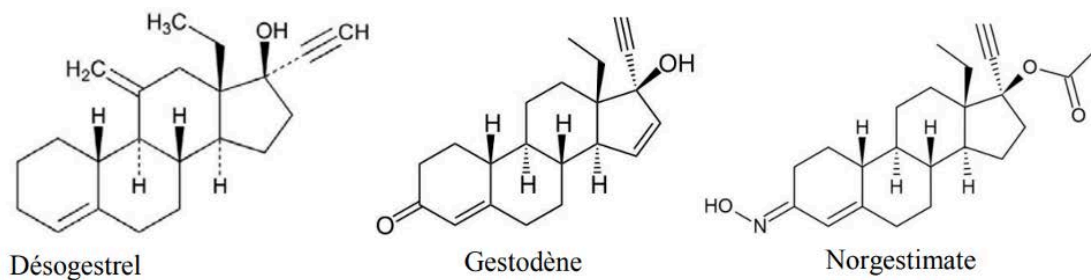


Figure 12. Structure chimique du désogestrel, du gestodène et du norgestimate

Le désogestrel présente une meilleure activité antigonadotrope que les progestatifs de seconde génération, ainsi qu'une activité androgénique plus faible. Le gestodène présente une forte activité antigonadotrope et une activité androgénique comparable à celle du désogestrel. Enfin le norgestimate présente l'activité androgénique la plus faible parmi tous ces norstéroïdes.

Le norgestimate associé à l'EE dans une pilule triphasique (trois dosages différents du progestatif au cours de la plaquette) appelé *Triafemi®* est indiqué comme contraception chez une femme présentant une acné légère à modérée, une fois les facteurs de risques thromboemboliques écartés.⁴⁰

Ces progestatifs améliorent l'activité antigonadotrope et diminuent l'activité androgénique responsables d'effets secondaires défavorables. Cela permet l'utilisation de doses plus faibles d'EE. Cependant, leur risque thromboembolique veineux est augmenté par rapport aux premières et secondes générations. Par ailleurs, aucune étude n'a démontré d'intérêt clinique par rapport aux générations précédentes pouvant justifier leur utilisation en première intention.⁴¹

c) Quatrième génération

Les progestatifs apparus plus tardivement sont l'acétate de chlormadinone, la drospirénone, le diénogest et, dernier apparu sur le marché en France, l'acétate de nomégestrol. Ces derniers vont être associés soit avec l'EE pour la chlormadinone et la drospirénone, avec du valérate d'estradiol (3/2/1 mg) pour le diénogest ou encore avec de l'estradiol dosé à 1,5mg pour le nomégestrol.

- Acétate de chlormadione

L'acétate de chlormadinone a une forte activité lutéomimétique et anti-oestrogène, mais peu d'effets antigonadotropes. Il est présent dans deux princeps, *Belara*® et *Diane 35*®.

Le premier, dosé à 30µg d'EE et 2 mg de chlormadinone, possède l'AMM pour son utilisation en tant que contraceptif, alors que le second, 35µg d'EE et 2 mg de chlormadinone, a perdu son indication contraceptive suite aux évènements de 2013 mais conserve une AMM pour la prise en charge de l'acné et de l'hyperandrogénie suite aux évènements de 2013.⁴² En effet, *Diane35*® et ses génériques ont été retirés du marché cette année-là suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque défavorable après la mise en avant d'accidents vasculaires (et de 4 décès) qui lui seraient imputables. En janvier 2014, *Diane35*® est revenue sur le marché avec une monographie modifiée, pour la prise en charge de seconde intention de l'acné modéré à sévère, et un renforcement des mises en garde.⁴³

- Drospirénone

La drospirénone possède une activité anti-androgénique et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle est légèrement diurétique donc il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale. D'autant plus si leur kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement et s'il y a une prise associée de médicaments épargneurs de potassium.⁴⁴

- Nomégestrol et diénogest

Ces deux progestatifs de synthèse ont la particularité de ne pas être associés à l'EE. Le nomégestrol est associé à l'œstradiol dans la pilule *Zoely*®, et enfin le diénogest est associé au valérate d'œstradiol dans la pilule *Qlaira*®.

L'utilisation de dérivés du 17β estradiol a pour objectif thérapeutique d'éviter les risques thromboemboliques veineux liés à l'EE présent dans les autres pilules. Cependant, il a été observé au travers d'essais cliniques comparatifs (*Zoely* versus EE/drospirénone) que les effets indésirables tels que l'acné, la prise de poids, ou encore les troubles hépatiques ne sont pas améliorés avec la *Zoely*®. De ce fait, aucun avantage concret n'a été démontré par l'utilisation de ces progestatifs de 4^e génération face aux générations précédentes.

La pilule *Qlaira*® a la particularité de présenter uniquement du valérate d'estradiol dans les comprimés destinés aux 4 premiers jours de prise, puis du diénogest à doses croissantes le reste de la plaquette. C'est une méthode séquentielle, qui se différencie de la méthode combinée par des variations de dosage hormonal tout au long du cycle. Cette pilule est notamment indiquée dans la prise en charge des saignements menstruels abondants. ⁴⁵

Les pilules de quatrième génération, comme celles de troisième génération, présentent un risque majoré d'apparition d'évènements thromboemboliques veineux par rapport aux premières et secondes générations.

Génération	Estrogène	Progestatif	Spécialité	Composition	Particularités	Activités
2eme	EE (20µg)	Lévonorgestrel	Leeloo, Lovavulo, Optilova	Lévonorgestrel (0,1mg)	Microdosée, monophasique. 1ere intention	Activité androgénique + faible que 1G mais existante. Activité antigonadotrope + forte que 1G -> diminution doses EE. Forte activité anti-oestrogénique -> atrophie de endomètre. Forte activité lutéomimétique.
	EE (30µg)		Ludéal Gé, Minidril, Optidril	Lévonorgestrel (0,15mg)	Monophasique.	
	EE (30µg) EE(40µg)		Adepal, Pacilia	Lévonorgestrel (0,15mg) : J1-J7 Lévonorgestrel (0,20mg) : J8-J21	Biphasique	
	EE (30µg) EE (40µg)		Daily Gé, Trinordiol, Evanecia	Lévonorgestrel (0,05mg) : J1-J6 / Lévonorgestrel (0,125mg) : J12-J21 Lévonorgestrel (0,075mg) : J7-J11	Triphasique -> devrait réduire l'incidence des métrorragies (jamais démontré).	
3eme	EE (20µg)	Désogestrel	Désobel, Mercilon	Désogestrel (0,15mg)	Microdosée, monophasique	Activité androgénique plus faible -> moins d'effets secondaires. Activité antigonadotrope + forte que 2G -> diminution doses EE. Activité anti-oestrogénique + faible que 2G.
	EE (30µg)		Varnoline	Désogestrel (0,15mg)	Monophasique	
	EE (15µg)	Gestodène	Melodia, Minesse	Gestodène (0,060mg)	Microdosée, monophasique	
	EE (20µg)		Carlin, Harmonet, Méliane	Gestodène (0,075mg)	Monophasique	
	EE (30µg)		Minulet	Gestodène (0,075mg)	Monophasique	
	EE (30µg) EE (40µg)		Perleane	Gestodène (0,05mg) : J1-J6 / Gestodène (0,10mg) : J12-J21 Gestodène (0,07mg) : J7- J11	Biphasique	
EE (35µg)	Norgestimate	Triafemi	Norgestimate (0,18mg) J1-J6 / (0,215mg) J7-13 / (0,250mg) J14-J21	Triphasique -> devrait réduire l'incidence des métrorragies (jamais démontré). Activité androgénique la plus faible des 3G. Utilisée en cas d'acné légère à modérée.		

4eme	EE (30µg)	Chlormadinone	Belara	Chlormadinone (2mg)	Monophasique. Utilisée en cas d'acné légère à modérée.	Pas d'activité androgénique. Forte activité lutéomimétique.
	EE (20µg)	Drospirénone	Belanette, Jasminelle, Drospibel, Yaz	Drospirénone (3mg)	Monophasique. Soulage les symptômes du TDPM.	Activité anti-androgénique. Activité anti-minéralocorticoïde
	EE (30µg)		Jasmine, Convuline	Drospirénone (3mg)	Monophasique	
	EE (20µg)		Yaz	Drospirénone (3mg)	Monophasique	
	Estradiol (1,5mg)	Nomégestrol	Zoely	Nomégestrol (2,5mg)	Monophasique.	Activité androgénique faible. Forte activité lutéomimétique
Valérate d'estradiol (3mg) Valérate d'estradiol (2mg) Valérate d'estradiol (2mg) Valérate d'estradiol (1mg)	DiénoGEST	Qlaira	DiénoGEST (0 mg)	Pluriphasique. Prise en charge des saignements menstruels abondants.	Activité androgénique + faible que 2G	
DiénoGEST (2mg)						
DiénoGEST (3mg)						
DiénoGEST (0 mg)						

Figure 13. Tableau récapitulatif des différentes générations d'OP ^{46 47 36 48}

Définitions du tableau :

- Pilule **monophasique** : dosage œstrogène et progestatif à doses fixes dans chaque comprimé. **Biphasique** : l'œstrogène et/ou le progestatif sont à des doses plus élevées dans la seconde partie du cycle. **Triphasique** : l'œstrogène et/ou le progestatif sont distribués à doses variables créant au total 3 phases différentes au cours du cycle.
- TDPM = Troubles dysphoriques prémenstruels. Forme sévère du syndrome prémenstruel (SPM).

E. Modalités de prescription et suivi

La primo-prescription d'une contraception oestroprogestative peut être réalisée par un médecin généraliste, un gynécologue, ou une sage-femme. Le renouvellement d'une ordonnance datée de moins d'un an peut se faire par un infirmier ou un pharmacien pour une durée supplémentaire de 6 mois. ⁴⁹

La prise en charge d'une patiente souhaitant bénéficier d'une contraception est d'abord réalisé par un interrogatoire, un examen clinique et peut s'accompagner d'un frotti cervical.

L'interrogatoire recherche des antécédents personnels ou familiaux au 1^{er} degré de thromboses veineuses, des anomalies de l'hémostase, des antécédents cardiovasculaires ou gynécologiques. L'existence d'un diabète, d'une dyslipidémie, ou encore de migraines avec aura est défini. Par ailleurs, il est important de savoir si la patiente est tabagique, et d'éviter toutes interactions médicamenteuses possibles pour compléter l'interrogatoire. Parmi les contre-indications à la prescription d'EP on retrouve aussi l'existence de cancer ou de lésions précancéreuses du sein, ou encore des migraines avec aura.

L'examen clinique recherche une obésité, une hypertension artérielle, ou encore une pathologie mammaire ou du col utérin. Enfin, le frottis cervico-vaginal peut-être réalisé d'emblée si la patiente a plus de 25 ans ou peut être programmé pour une prochaine consultation.

Ces précautions permettent d'écartier les contre-indications à une prescription d'oestroprogestatifs, notamment par la définition du risque vasculaire veineux et artériel.⁵⁰ Chez la femme de moins de 35 ans, les EP associant une concentration en EE inférieure à 50 µg associant le lévonorgestrel sont les seuls recommandés en première intention par la HAS, et parmi eux on privilégie une contraception en EE inférieur à 20 µg. Les pilules de 3^e et 4^e génération exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel et ne doivent pas être utilisées en première intention.

Un suivi est réalisé afin de valider la contraception mise en place. Une première consultation a lieu 3 mois après la prescription, puis généralement on renouvelle cette consultation une fois par an et autant que nécessaire en cas de difficultés rencontrées ou de symptômes évoquant une complication.⁵¹

1. Particularités de la prescription d'EP chez la femme en post-partum

Le choix de la méthode contraceptive doit prendre en compte l'allaitement éventuel, le risque thromboembolique veineux majoré jusqu'à 6 semaines en post-partum et les pathologies subvenues au cours de la grossesse (HTA gravidique, pré éclampsie, diabète gestationnel ...).

Les EP ne sont pas recommandés chez la femme allaitante dans les 6 mois suivant l'accouchement. En revanche, si la femme n'allait pas, la prise d'EP peut reprendre 42 jours après l'accouchement (au terme de la normalisation du risque thromboembolique) en absence de contre-indications et en prenant compte les facteurs de risques de thrombose. D'après l'OMS, ce délai peut être raccourci à 21 jours en l'absence de contre-indications et de facteurs de risques veineux ou artériels.

2. Particularités de la prescription d'EP chez la femme de plus de 40 ans

L'utilisation d'une contraception EP chez la femme de plus de 40 ans est déconseillée car elle ne présente aucun bénéfice non contraceptif (minéralisation osseuse, diminution des ménorragies, des dysménorrhées, des symptômes de carence oestrogénique débutante) alors que le risque vasculaire lié à l'EE augmente avec l'âge.

F. Délivrance d'une contraception orale à l'officine.

Le pharmacien d'officine doit s'assurer de plusieurs paramètres afin de réaliser une délivrance sécurisée :

- **Validité de l'ordonnance** : tous les contraceptifs oraux peuvent être délivrés pour 3 mois et la prescription peut avoir une durée d'un an.

Le pharmacien peut renouveler le traitement pour une durée supplémentaire de 6 mois maximum à condition que la durée de validité de l'ordonnance soit expirée, la totalité des contraceptifs prescrits ait été délivrée et que la prescription date de moins d'un an. Il doit préciser sur la prescription la mention « dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux » et la quantité délivrée.

- **Absence de contre-indications et/ou interactions médicamenteuses** : les OP présentent davantage de contre-indications par rapport aux progestatifs seuls puisqu'ils sont formellement contre-indiqués en cas d'accident thromboembolique veineux évolutif de moins de 6 mois, de pathologie hépatique sévère, de cancer du sein ou de l'utérus, ou encore d'hémorragie génitale non expliquée. Les progestatifs seuls peuvent être utilisés pendant l'allaitement.

Les interactions médicamenteuses existent avec les inducteurs enzymatiques pouvant diminuer l'efficacité contraceptive pendant la prise jusqu'à un cycle après l'arrêt du traitement. Il est préférable d'utiliser une autre méthode de contraception non hormonale durant la période d'interaction et un cycle suivant.

Lors de la première délivrance d'une contraception OP, le pharmacien renseigne la patiente sur ses modalités de prises quotidiennes afin de s'assurer de l'efficacité du produit et propose à la patiente de visualiser les comprimés actifs et inactifs de sa plaquette. La patiente peut associer la prise de sa contraception à un geste quotidien afin d'éviter les oublis ou alors de programmer une alarme. Le pharmacien informe sur les signes cliniques pouvant alerter sur des effets indésirables graves tout en rassurant la patiente sur la faible fréquence d'apparition de ces effets.

Lors de l'instauration d'une contraception orale, deux méthodes sont possibles.⁵³ La patiente peut prendre le premier comprimé de la plaquette au premier jour de son cycle, c'est-à-dire au premier jour des menstruations. Elle peut aussi commencer sa contraception orale en relai d'une autre contraception. Dans ces deux cas, la contraception est immédiate. Autrement, la méthode dite de « Quick Start » indique à la patiente de prendre son premier comprimé de contraception à n'importe quel moment du cycle, la contraception ne sera alors effective qu'au bout de 7 jours et une contraception mécanique devra être utilisée pendant les 7 premiers jours de prise.

Les conduites à tenir en cas d'oubli diffèrent en fonction de la contraception, du nombre d'heures passées depuis l'oubli. Ces propositions s'appliquent pour tous les OP exceptés *Qlaira*®.

- Si l'oubli est de moins de 3h pour *Microval*® ou moins de 12h pour les autres : prendre immédiatement le comprimé oublié puis le comprimé hebdomadaire à l'heure habituelle. Il n'y a pas de risque de grossesse.
- Si l'oubli est de plus de 3h pour *Microval*® ou plus de 12h pour les autres : prendre immédiatement le comprimé oublié et continuer de prendre les comprimés suivants.

Si l'oubli concerne un des comprimés actifs, terminer la plaquette puis entamer la suivante.

Les rapports sexuels dans les 5 jours précédents l'oubli présentent un risque de grossesse, on conseille à la patiente une contraception d'urgence. Il est important de lui rappeler que dans les 7 jours qui suivent l'oubli une contraception locale est nécessaire.

Enfin, lors de la délivrance de la contraception, le pharmacien rappelle à la patiente qu'en cas de vomissements ou de diarrhées importantes dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, elle doit reprendre un comprimé identique.

III. Enquête de terrain

A. Problématique et objectifs

L'ANSM a publié un rapport descriptif de l'évolution de la contraception en France, mis à jour en septembre 2021.³⁷ Ce document confirme l'utilisation de la pilule comme premier moyen de contraception et déclare qu'en 2018, les pilules de 2^e générations représentent 86% des ventes de contraceptifs oraux combinés (COC) contre 14% pour les pilules de 3^e et 4^e génération.

Le pharmacien d'officine est acteur de ce parcours de soin et se doit d'être formé au sujet afin d'optimiser la prise en charge contraceptive de ces patientes.

La problématique est donc la suivante : **Est-ce que le choix d'une contraception sous oestroprogestatifs est adapté aux patientes de mon échantillon ?**

L'objectif principal de mon enquête est donc de déterminer si cette méthode contraceptive est adaptée aux recommandations existantes dans la littérature au travers des statistiques descriptives produites.

Les objectifs secondaires de mon étude sont aussi :

- Évaluer le suivi lors d'une prise d'oestroprogestatif
- Distinguer les problèmes de prise en charge verbalisés par les patientes

B. Cadrage méthodologique de l'étude

1. Type d'enquête, et période établie

Afin de répondre à ma problématique, j'ai décidé de rédiger un questionnaire en ligne pour faciliter sa diffusion, notamment via les réseaux sociaux.

Certaines questions étaient fermées, afin de faciliter la compréhension pour les patientes et le traitement des réponses ensuite, alors que d'autres étaient ouvertes pour leur permettre de s'exprimer davantage sur le sujet.

Le questionnaire comprend 37 questions, dont l'identification de la contraception, l'âge de la patiente, puis son profil cardio-vasculaires avec 14 questions, son profil gynécologique et hormonale avec 12 questions et enfin le suivi de sa prescription avec 8 questions. Un dernier volet est consacré aux remarques qu'elle souhaite partager.

Le questionnaire fut diffusé à partir du 28 septembre, pour permettre une récolte de données le 8 novembre 2021, soit cinq semaines d'enquête.

2. Population, critères d'inclusions et d'exclusions.

La population repose sur un seul critère d'inclusion :

- Patiente de sexe féminin sous contraception oestroprogestative

Le critère d'exclusion est :

- Questionnaire inexploitable par données manquantes ou incohérentes

Au total, 205 réponses sont obtenues à l'issue de l'enquête dont 51 ne peuvent être traitées :

- 38 d'entre elles reposent sur l'utilisation d'une contraception uniquement progestative
- 4 patientes ont présenté *Diane35*® comme leur contraceptif, or elle présente l'AMM pour le traitement de l'acné modéré à sévère. Par ailleurs, la moitié d'entre elles n'en souffrent pas.
- 3 patientes ont déclaré utiliser une autre méthode contraceptive : le préservatif ou le DIU en cuivre
- Une patiente a cité plusieurs pilules sans distinguer une expérience particulière
- 5 patientes ne connaissent pas le nom de leur contraception

Ce sont donc 154 réponses qui ont pu être traitées, de patientes ayant entre 19 et 56 ans.

3. Outils de recueil et variables utilisées.

Le questionnaire utilisé est annexé en fin de document.

Annexe 3 : Questionnaire déployé en ligne via les réseaux sociaux entre le 28 septembre et le 8 novembre 2021

Les variables étudiées pour permettre de répondre à la problématique sont :

- Les contre-indications à la prescription de pilules : antécédents d'accidents thromboemboliques/artériels personnels, antécédents de cancers du seins personnels
- Les facteurs de risques thromboemboliques présents chez les patientes : âge, tabagisme actif, antécédents d'accidents thromboemboliques/artériels familiaux, migraines avec aura, diabète, troubles cardiaques ou dyslipidémies.
- Les pathologies gynécologiques ou hormonales influant sur le choix d'oestroprogestatif : endométriose, kystes ovariens, syndrome prémenstruel, acné.
- L'historique de prescription contraceptive
- Le suivi médical de chaque patiente : la fréquence de rendez-vous gynécologiques, et la fréquence de prises de sang de contrôles
- Cas particulier : aux suites d'un accouchement, la reprise d'une contraception OP.

4. Méthode d'analyse et interprétation des données

Les questionnaires étaient anonymes, et les patientes y ont participé d'après leur expérience personnelle. La compréhension des questions est propre à chacune, et un effort de standardisation suite à la récolte a été nécessaire pour regrouper des données qualitatives communes.

L'analyse statistique descriptive est réalisé via le logiciel Excel.

C. Résultats et discussion

Mon échantillon regroupe donc 205 patientes, dont 154 réponses ont pu être analysées.

La moyenne d'âge des femmes utilisant cette méthode de contraception est de 27,3 ans avec un écart-type de 5,9, signifiant une forte variabilité.

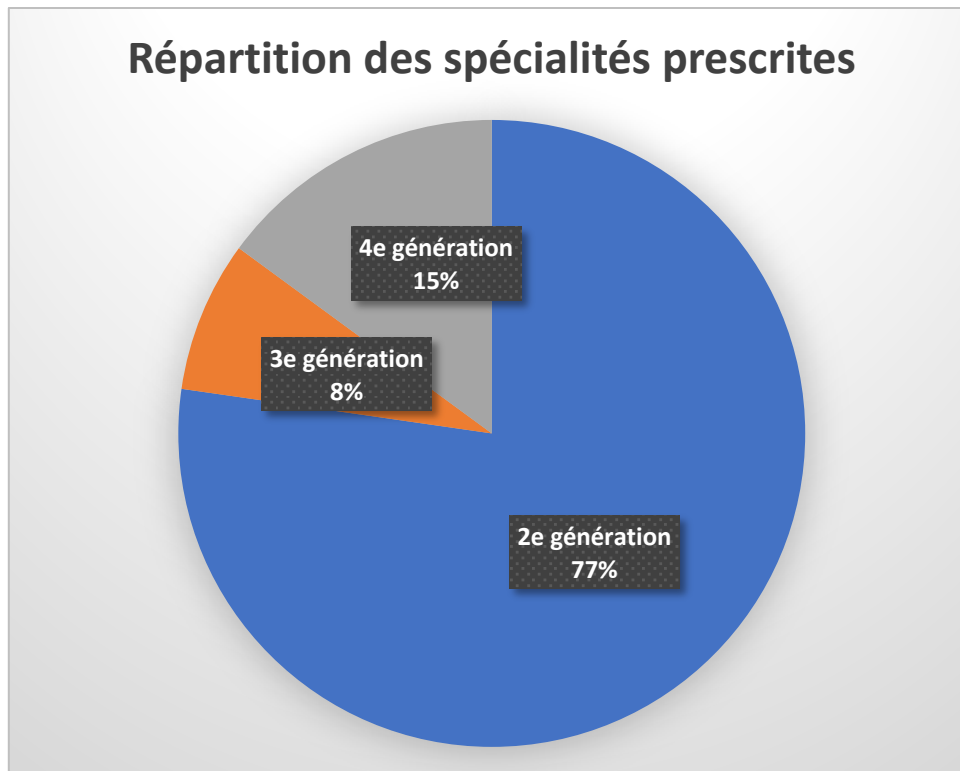


Figure 14. Répartition des prescriptions en fonction des différentes générations de contraception OP.

Les prescriptions de pilules correspondent à 77% (n=119) aux pilules de 2^e génération, qui sont donc majoritaires sur le marché. Cette répartition correspond aux recommandations, d'autant plus qu'une transition s'établit des pilules de 3^e et 4^e génération vers une contraception de 2^e génération, transition argumentée par leur sécurité d'emploi face au risque vasculaire. ¹⁸

- Observation des contre-indications

Aucune patiente étudiée ne présente un antécédent d'accident thromboembolique artériel ni veineux. Les antécédents personnels d'accidents thromboemboliques sont correctement recherchés, minimisant ainsi le risque d'apparition d'accidents vasculaires sous OP.

En revanche, 2,6% (n=6) d'entre elles présentent un antécédent de cancer du sein, contre-indication à l'utilisation d'une contraception OP.

- Observation des facteurs de risques cardio-vasculaires.

Au-delà de 35 ans, la prise d'OP représente un facteur de risque vasculaire à considérer : 3,6% (n=5) des femmes de mon enquête sont concernées.

Par ailleurs, on observe que 22,1% (n=34) des patientes de mon échantillon consomme du tabac. Une consommation de plus de 15 cigarettes/jour augmente indépendamment de l'âge les risques d'accidents cardiovasculaires chez les patientes sous OP ⁵⁴, et concerne 8,8% (n=3) des patientes fumeuses. Ce risque est amplifié si la patiente a plus de 35 ans, ce qui concerne moins d'une femme sur la totalité de mon échantillon. La consommation de tabac est un facteur de risque exogène, il est possible d'accompagner la patiente vers un sevrage tabagique si elle le souhaite ou alors de changer sa méthode contraceptive afin d'éviter d'accentuer le risque vasculaire.

Parmi ces facteurs de risques, il existe les antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques ou artériels au premier degré. Une partie plus importante des femmes est touchée puisqu'il s'agit de 11,7% (n=18) du total des patientes. Il s'agit du facteur de risque le plus redondant, il pourrait être éliminé dès l'interrogatoire lors de la consultation.

La prise d'OP augmente significativement le risque d'AVC ischémique chez les patientes souffrant de migraines avec aura. ⁵⁵ Ce type de migraine s'accompagne ou est précédée par des troubles neurologiques transitoires et concerne 20 à 30% des personnes migraineuses d'après les données de l'INSERM. ⁵⁶ Le questionnaire déployé indique que 33,8% (n=52) des femmes ayant répondu souffrent de migraines. Cependant, par soucis de compréhension, je n'ai pas voulu intégrer la notion d'aura mais si on se base sur les données de l'INSERM communiquées avant, cela signifie qu'entre 6,7% et 10,1% des femmes de l'étude souffrent de migraines avec aura. Or, l'utilisation d'OP est fortement déconseillée dans ce cas car le risque d'AVC est majoré dans ces conditions.

Le diabète ou les dyslipidémies sont aussi un facteurs de risques vasculaires et concernent 2,6 % (n=4) des patientes. Ces troubles métaboliques pourraient être détectés avec une prise de sang de contrôle en amont de la prescription d'OP.

Enfin, aucune patiente ne présente d'hypertension artérielle, ni de troubles cardiaques.

Au total, 54,5% (n=84) des patientes ayant répondu au questionnaire présentent au moins un facteur de risque vasculaire, soit plus de la moitié des femmes de mon échantillon.

- Observation des pathologies gynécologiques

Des questions du questionnaires portaient sur le profil gynécologique et hormonale des patientes. Il en est ressorti que 14,9% (n=23) des patientes de l'échantillon présentent un kyste ovarien, l'efficacité des OP dans le traitement de ces kystes n'a pas été démontrée. En revanche, il est intéressant d'apprendre que 16,8 % (n=26) des femmes interrogées ignorent si elles en souffrent : cela reflète un manque d'information à ce propos.

Les participantes ont pu déclarer d'éventuels anomalies menstruelles avant la prise de contraceptif OP, 18,95% (n=29) d'entre elles présentaient des cycles irréguliers, 18,30% (n=28) des règles douloureuses et 17,64% (n=27) souffraient des deux. A contrario, 45,10% (n=69) déclarent ne présenter aucune anomalie menstruelle.

Il m'a semblé intéressant de les questionner à propos de l'existence d'un syndrome prémenstruel (SPM) ou bien de son apparition suite à la prise de pilule. Ce SPM concerne 54,2% (n=83) des patientes. Ce syndrome est caractérisé par une irritabilité, des céphalées, des douleurs à la poitrine, un ballonnement abdominal ou encore des œdèmes des extrémités. Les résultats sont rassemblés sous forme de pourcentage dans le tableau de la figure 14 en fonction des pilules prises par les patientes, avec identification des différentes générations.

Quatre variables sont décrites :

- Les patientes présentant un SPM résolu par leur pilule
- Les patientes dont les symptômes du SPM sont mieux tolérés par la pilule
- Les patientes dont le SPM est toujours présent malgré la prise d'OP
- Les patientes n'ayant aucun antécédent de SPM
- Enfin, les patientes dont la prise de contraception a déclenché l'apparition d'un SPM

La population totale N correspond au nombre de patientes qui prennent la pilule indiquée.

	EE	N	Progestatif	Syndrome pré-menstruel				
				Supprimé	Mieux toléré	Inchangé	Absent	Apparu
Adepal ®	30µg/40µg	16	Lévonorgestrel (150µg/200µg)	25%	13%	6%	56%	0%
Leeloo ®	20µg	71	Lévonorgestrel (100µg)	14%	18%	20%	85%	0%
Ludéal ®	30µg	30	Lévonorgestrel (150µg/200µg)	27%	13%	3%	57%	0%
Daily Gé ®	30µg/40µg/30µg	10	Lévonorgestrel (50µg/75µg/125µg)	10%	20%	0%	50%	20%
Carlin ®	20µg	3	Gestodène (75µg)	67%	33%	0%	0%	0%
Désobel ®	20µg	3	Désogestrel (150µg)	33%	33%	0%	33%	0%
Triafemi ®	35µg	5	Norgestimate (180µg/215µg/250µg)	0%	40%	20%	40%	0%
Varnoline ®	30µg	2	Désogestrel (150µg)	100%	0%	0%	0%	0%
Jasmine ®	30µg	5	Drospirénone (300µg)	20%	0%	0%	60%	20%
Jasminelle ®	20µg	4	Drospirénone (300µg)	25%	50%	0%	0%	25%
Oedien ®	30µg	6	Diénogest (200µg)	17%	17%	0%	50%	17%
Qlaira ®	Estradiol valérate (300µg/200µg/200µg/100µg)	4	Diénogest (0µg/200µg/300µg/0µg)	50%	25%	0%	25%	0%
Yaz ®	20µg *	4	Drospirénone (300µg)	0%	0%	50%	25%	25%

Figure 15. Evolution du SPM en fonction des différentes spécialités OP

*l'œstrogène de synthèse de Yaz® est de l'éthinylestradiol betadex clathrate dont l'équivalence de dose correspond à 20µg d'EE.

D'après les résultats, on observe une tendance à l'amélioration voire même à la suppression de ce SPM avec l'utilisation des pilules de 2^e et 3^e génération, exception faite de la *Daily Gé*[®] pour laquelle 20% (n=2) des utilisatrices déclarent observer un SPM suite à sa prise. Les pilules qui semblent être le plus efficaces dans la prise en charge de ce syndrome sont *Ludéal*[®], *Carlin*[®] et *Qlaira*[®] respectivement pour la 2^e, 3^e et enfin 4^e génération. Les patientes sous *Varnoline*[®] déclarent toutes être débarrassée du SPM, cependant il est important de souligner leur effectif dans l'échantillon remettant en cause la significativité des résultats. Certaines pilules semblent être plus à risque de déclencher un SPM, comme la *Yaz*[®] ou encore la *Jasminelle*[®], ce qui semble curieux puisque d'après la littérature elles atténuent les troubles dysphoriques prémenstruels. De plus, la tendance à développer un SPM est plus marquée pour les pilules de la 4^e génération par rapport aux autres. Cette observation doit être nuancée là aussi par l'effectif réduit des patientes sous 3^e et 4^e génération, augmentant les biais d'erreurs. Par ailleurs, le vécu d'un SPM peut-être très différent d'une femme à l'autre, ses symptômes n'étant pas standardisés, et pouvant varier au cours des cycles, il est compliqué de juger si son atténuation ou son apparition est lié à la contraception prise.

- Observation de l'acné sous contraception OP

La contraception oestroprogestative peut-être délivrée pour contrôler l'acné léger à modéré ou l'acné dont les traitements topiques ne suffisent pas. Au total 28,1% (n=43) des patientes déclarent utiliser leur contraception pour contrôler leur acné et 86% (n=36) d'entre elles observent une amélioration des symptômes.

Parmi les oestroprogestatifs pris par les patientes, 3 présentent une AMM pour la prise en charge de l'acné : *Triafermi*[®], *Misofa*[®] et *Oedien*[®]. Ces prescriptions représentent 25,58% des prescriptions de pilules à visée thérapeutique pour l'acné dans ma population. Toutes les patientes sous *Triafermi*[®] observent une amélioration voulue de leur acné et 83,33 % (n=6) des patientes utilisant *Oedien*[®] aussi. Ces résultats reflètent leur efficacité, puisqu'une très grande majorité des patientes déclarent une amélioration de leurs symptômes.

Certaines associations présentent des effets anti-androgéniques connus, comme dans les pilules *Jasmine*[®], *Jasminelle*[®], *Yaz*[®] ou *Qlaira*[®].

Les résultats sont rassemblés sous forme de pourcentage dans le tableau de la figure 17 en fonction de ces COC anti-androgéniques.

Trois variables sont décrites :

- Les patientes ne présentant aucun problème d'acné
- Les patientes dont les symptômes de l'acné sont améliorés
- Les patientes dont l'acné est inchangé avec la prise de la spécialité

Spécialité	EE	N	Progestatif	Acné		
				Absent	Amélioré	Inchangé
Jasmine	30µg	5	Drospirénone (300µg)	20%	80%	0%
Jasminelle	20µg	4	Drospirénone (300µg)	50%	50%	0%
Yaz	20µg *	4	Drospirénone (300µg)	0%	100%	0%
Qlaira	Estradiol valérate (300µg/200µg/200µg/100µg)	4	Diénogest (0µg/200µg/300µg/0µg)	50%	25%	25%
TOTAL		17		29%	65%	6%

Figure 16. Efficacité des spécialités d'OP anti-acnéiques

Au total, ce sont 65% (n=11) des patientes qui remarquent une amélioration de leur acné. La plus efficace est la *Yaz*® dont toutes les patientes en sont satisfaites sur ce paramètre, puis vient la *Jasmine*®. Par contre, dans ¼ des cas, la *Qlaira*® ne présente aucune amélioration.

De plus, certaines patientes prennent une contraception de 2^e génération dont le progestatif est le lévonorgestrel : 12% (n=14) d'entre elles ont vu une amélioration de leur acné et 4,3% (n=5) n'ont observé aucun bénéfice dermatologique. La majorité des femmes sous pilules de 2^e génération ne cherche pas à traiter un problème d'acné.

De ce fait, la contraception OP démontre son action positive en cas d'acné, les contraceptifs sont donc largement efficaces selon l'étude réalisée.

- Historique de contraception

L'une des variables utilisées pour appréhender le vécu de la patiente est d'évaluer si elle a dû changer plusieurs fois de contraception OP et les raisons de ce changement.

D'après l'enquête, 45,75% (n=70) des femmes n'ont jamais eu besoin de changer de contraception OP, 30,72% (n=47) ont dû changer une fois, et 21,56% (n=33) des patientes ont changé plus d'une fois de contraception OP.

Les raisons sont :

- Mauvaise tolérance
- Acné non contrôlée
- Apparition de symptômes prémenstruels (irritabilité, cycles douloureux)
- Cycles irréguliers
- Spotting
- Prise de poids
- Hirsutisme
- Transition vers 2^e génération

La majorité des patientes a changé au moins une fois de contraception OP. Les causes reposent essentiellement sur une mauvaise tolérance (troubles de l'humeur, irritabilité, maux de têtes) et une aggravation de l'acné. Ce dernier effet indésirable fut observé lors de la prise d'OP de 2^e génération alors que le premier est plus mixte dans sa répartition au sein des générations.

Le conseil médical a aussi participé à la transition des prescriptions de pilules de 3^e et 4^e génération vers les pilules de 2^e génération. L'avis du médecin a aussi orienté les patientes vers une autre méthode contraceptive, dont la majorité de mon échantillon s'est dirigée vers un DIU en cuivre.

- Suivi médical

Le suivi d'une patiente sous contraception peut être réalisé par son gynécologue, son médecin traitant ou encore sa sage-femme.



Figure 17. Répartition de la distribution des professionnels de santé référents dans le suivi de la contraception

J'ai présenté les résultats sous forme de tableau correspondant à la figure 19 en fonction de leur professionnel de santé référent :

- 49 patientes déclarent n'avoir jamais réalisé aucune prise de sang au préalable d'une prescription d'OP, ce qui correspond à 32 % des patientes de mon échantillon. Lors de l'instauration d'une contraception OP, la prise de sang de contrôle est importante pour mieux appréhender le profil métabolique de la patiente afin d'éviter les risques vasculaires. Or moins d'un 1/3 des patientes de mon étude ont pu en bénéficier. La majorité de ces 49 patientes sont suivie par leur gynécologue à 62% (n=29), 32% (n=17) sont suivies par leur médecin traitant et 6% (n=3) par leur sage-femme.
- Concernant la fréquence de leur prise de sang de contrôle glycémique et lipidique, 20,26% (n=31) des femmes déclarent ne jamais en réaliser. Parmi ces 31 patientes, 62% (n=19) d'entre elles sont suivies par leur gynécologue, 38% (n=12) par leur médecin traitant.
- Une faible proportion de femmes, 5,2% (n=29) des patientes, n'ont aucun rendez-vous programmé pour le suivi gynécologue et sont toutes suivies par leur médecin traitant. Ce qui paraît logique puisque la consultation ne nécessite pas forcément de rendez-vous.
- Enfin, 72% (n=65) des patientes déclarent réaliser au moins une consultation gynécologique par an. Au total, 63% (n=41) d'entre elles sont suivies par leur gynécologue, 22% (n=14) par leur médecin traitant et 15% (n=10) par leur sage-femme.
-

	Prises de sang		Consultation	
	Aucune avant prescription	Aucun contrôle	Aucune programmée	Au moins 1/an
Gynécologue	62%	62%	0%	63%
Méd traitant	32%	38%	100%	22%
Sage-femme	6%	0%	0%	15%
Total patientes concernées	49	31	29	65

Figure 18. Représentation du suivi des patientes en fonction de leur professionnel de santé.

- Cas particulier : contraception EP suite à l'accouchement

L'échantillon d'étude est différent de celui utilisé auparavant puisque nous observons la population de femmes ayant accouchés.

Le critère d'inclusion repose sur une prise de contraception aussi bien progestative qu'oestroprogestative, afin de permettre une évaluation plus large du paysage thérapeutique post-partum.

Les critères d'exclusions sont :

- Femmes nullipares
- Incohérences des résultats ou absence d'information

La population observée est moins importante que celle étudiée dans les points différents, c'est au total 37 femmes qui en font partie.

Ces femmes étaient pour 51,3% (n=19) d'entre elles sous contraception OP suite à leur accouchement et 45,9% (n=17) prenaient une contraception progestative seule.

Toutes les femmes ont repris leur contraception à plus de 28 jours post-partum. Les femmes allaitantes avec une contraception orale étaient toutes sous progestatif seul, débuté au moins un mois après l'accouchement.

- Observations des données textes

En fin de questionnaire, j'ai voulu retirer tout cadre de standardisation et demandé aux patientes de me partager toutes remarques qu'elles jugeaient intéressantes.

Il en est ressorti qu'un manque d'information à propos du choix de leur contraception les a souvent aiguillés sur une première intention oestroprogestative qui ne leur convenait pas, ni par la prise quotidienne ni au vu de leurs antécédents. Souvent les antécédents, comme les migraines ou encore une pathologie gynécologique telle que l'endométriose, passent inaperçus par manque d'explorations. Aussi, j'ai pu lire des commentaires de patientes ayant changé de professionnels de santé référent car l'opinion de ce dernier prévalait sur l'envie d'une contraception différente exprimé par la patiente ou encore car la communication n'était pas optimale et que par soucis de simplicité un changement était favorisé.

Des effets secondaires ont été rapportés, des patientes se sont plaints de troubles de l'humeur sous oestroprogestatifs mais aussi de troubles de la libido. Les migraines ont été un motif d'arrêt de la pilule.

Certaines patientes ont déclaré avoir changé de méthode de contraception par soucis de tranquillité d'esprit car l'observance de leur pilule posait problème.

Enfin, le changement de méthode contraceptive vers des contraceptions non hormonales est souvent évoqué. Souvent par réelles convictions personnelles mais parfois par manque d'information auprès de patientes curieuses et désireuses d'être rassurées. En effet, le scandale de 2012 a favorisé la baisse d'affinité pour cette méthode contraceptive et est encore sujet dans cette section de mon questionnaire.

Conclusion

La problématique de mon enquête était de savoir si la prescription d'OP était correctement adaptée aux patientes de mon échantillon. Il convient de regarder l'ensemble de cette prise en charge, avec une incidence importante des facteurs de risques. Par ailleurs, des données comme l'environnement ou encore plus simplement l'avis de la patiente sont absentes. Il est difficile de conclure à une mauvaise ou une bonne prescription, cependant on peut affirmer que les 2^e générations sont les plus prescrites et que la prise en charge de l'acné sous OP est réussie selon mon étude. De plus, l'enquête met en avant un manque de suivi et de contrôle de ces patientes, qui bien qu'elles aient un professionnel de santé référent à cette contraception, ne sont pas toujours accompagnées ou informées à hauteur des risques qu'elles encourent sous ce type de contraception.

L'extension du remboursement de la contraception aux jeunes femmes de moins de 25 ans à partir du 1^{er} janvier 2022 engendrera un accès élargi aux méthodes contraceptives. Le pharmacien d'officine doit être apte à répondre aux questions des patientes, en termes de contre-indications et de suivi, ainsi que face aux risques thrombo-emboliques largement médiatisés et pouvant être à l'origine d'un biais de confiance par rapport aux oestroprogestatifs.

V. Annexes

Annexe 1 : Efficacité contraceptive et taux d'abandon de la méthode après un an aux États-Unis et en France (2013) par la HAS

Méthode	Taux de grossesse (%) au cours de la première année d'utilisation			Taux d'abandon (%) de la méthode après 1 an d'utilisation	
	Utilisation courante		Utilisation correcte et régulière (Trussel)	États-Unis (Trussel)	France (Moreau)
	États-Unis (Trussel)	France (Moreau)			
Implant contraceptif	0,05		0,05	16	
Vasectomie	0,15		0,1	0	
DIU au lévonorgestrel	0,2	1,1 ¹	0,2	20	15 ¹
Stérilisation féminine	0,5		0,5	0	
DIU au cuivre	0,8	1,1 ¹	0,6	22	15 ¹
Injectable progestatif (Depoprovera)	6		0,3	44	
Pilule combinée oestroprogestative et pilule progestative seule	9	2,4	0,3	32	30
Patch contraceptif	9		0,3	32	
Anneau vaginal	9		0,3	32	
Diaphragme	12 ²		6 ²		
Préservatif masculin	15	3,3	2	47	53
Préservatif féminin	21		5	51	
Retrait	22	10	4	57	45
Éponge ³	24, 12 ⁴	22 ⁵	20, 9 ⁶	64	62 ⁵
Méthode de connaissance de l'ovulation (méthode naturelle)	25	8	0,4 – 5 ⁷	49	48
Spermicides	29	22 ⁵	18	58	62 ⁵
Capot cervical	32, 16 ⁸		26, 9 ⁶		
Aucune méthode	85		85		

Les taux publiés par l'OMS proviennent largement des États-Unis (Trussel 2011). Les taux pour la France sont issus de l'étude Cocon (Moreau 2007, Moreau 2009) ; En fonction du taux de grossesse au cours de la 1^{re} année d'utilisation, la méthode est considérée par l'OMS comme : < 1 : très efficace ; 1 – 9 : efficace ; 10 – 25 : modérément efficace ; 26 – 32 : moins efficace.

¹ tout type de DIU (cuivre et lévonorgestrel) ; ² diaphragme avec spermicide ; ³ les éponges spermicides ont été retirées du marché en mars 2013 ; ⁴ femmes uni/multipares : 24 ; femmes nullipares : 12 ; ⁵ spermicide ou éponge ; ⁶ femmes uni/multipares : 20 ; femmes nullipares : 9 ; ⁷ méthode sympto-thermique : 0,4 ; méthode de l'ovulation : 3 ; méthode des 2 jours : 4 ; méthode des jours fixes : 5 ; ⁸ femmes uni/multipares : 32 ; femmes nullipares : 16 ; ⁹ femmes uni/multipares : 26 ; femmes nullipares : 9.

Annexe 2 : Les spécialités disponibles sur le marché français de contraceptifs oestroprogestatifs (novembre 2012) d'après l'ANSM

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triella®	
C2G	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanezia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®	
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediril®	
C3G	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®
	EE (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	Carlin®, Efezial® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmonet®, Meliane®, Melodia®, Minesse®, Minulet®, Moneva®, Optinesse®, Phaeva®, Timinulet® et neuf génériques*
	EE(35 µg)	Norgestimate	–	Cilest®, Effiprev®, Triaferm®, Tricilest®

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
Autres COEP	EE (30 µg)	Chlormadinone	Belara®	
	EE (20 ou 30 µg)	Drosipirénone	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Jasmine®, Jasminelle®, Jasminelle Continu®, Rimendia®, Yaz®, EE/drosipirénone Biogaran® et Biogaran Continu®	
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®	
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	DiénoGEST	Qlaira®	

Annexe 3 : Questionnaire déployé en ligne via les réseaux sociaux entre le 28 septembre et le 8 novembre 2021

A propos de la contraception hormonale orale

Dans le cadre de la rédaction de ma thèse en pharmacie, j'aimerais connaître les modalités de prescription et de suivi de la pilule contraceptive afin de comparer les résultats obtenus avec la littérature pour mieux comprendre la prise en charge des femmes concernées.

Si vous êtes une femme sous pilule actuellement, ou si vous l'avez été par le passé, vous pouvez tout à fait répondre à ce questionnaire.

Il est complètement anonyme afin de respecter le secret médical, et les données récoltées ne seront utilisées qu'à des fins rédactionnelles pour mon sujet de fin d'étude.

Je vous remercie de consacrer du temps pour y répondre, vous êtes d'une grande aide !

***Obligatoire**

1. Nom de votre pilule (actuelle, ou arrêtée si vous avez changé de moyen de contraception)

2. Quel âge avez-vous ? *

Profil cardio-vasculaire & métabolique

3. Présentez-vous des antécédents d'accidents thromboemboliques ? (AVC, thrombose, phlébite, infarctus du myocarde ...) *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

4. Si oui, lesquels et si possible le moment de leur survenue ?

5. Existente-ils chez vos parents du premier degré (parents, frères/soeurs, enfants) des antécédents d'accidents thromboemboliques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

6. Si oui, qui fut concerné et par quel accident ?

7. Souffrez-vous d'hypertension artérielle ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

8. Si oui, quel est votre traitement en cours pour contrôler cette hypertension ?

9. Avez-vous une pathologie cardiaque ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

10. Si oui, laquelle et quel est votre traitement pour celle-ci ?

11. Souffrez-vous de diabète ou d'un trouble lipidique ? (cholestérol, triglycérides perturbés) *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

12. Si oui, suivez-vous un traitement pour ce dernier ?

13. Souffrez-vous de migraine ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

14. Si oui, avez-vous un traitement pour ces migraines ?

15. Etes-vous fumeuse ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

16. Si oui, comment estimez-vous votre consommation?

Une seule réponse possible.

- Très occasionnelle : < une cigarette/jour (lors d'événements particuliers)
- Moins de 5 cigarettes par jour
- Entre 5 et 10 cigarettes par jour
- Entre 10 et 15 cigarettes par jour
- Entre 15 et 20 cigarettes par jour
- Plus d'un paquet par jour

Profil gynécologique & hormonal.

A chaque réponse positive, je vous demande de me préciser le traitement que vous prenez pour la pathologie concernée. A

17. Avez-vous mené une/plusieurs grossesses à terme ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

18. Si oui, souffriez-vous de diabète gestationnel ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

19. Avez-vous repris la pilule suite à cette grossesse ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

20. Si oui, quelle pilule preniez-vous ?

21. A partir de quand l'avez-vous reprise suite à votre accouchement ?

22. Si vous avez allaité, preniez-vous cette pilule à ce moment là ?

Une seule réponse possible.

- Je n'ai pas allaité
- Oui j'ai allaité, mais je ne prenais pas cette pilule
- Oui j'ai allaité, et je prenais bien cette pilule
- Oui j'ai allaité, mais j'ai repris ma pilule une fois cette période terminée

23. Existont-ils des antécédents de cancer du sein chez votre mère, vos soeurs ou vos filles ?

24. Présentez-vous un antécédent de cancer du sein ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

25. Souffrez-vous ou avez-vous souffert de kystes ovariens ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

26. Présentez-vous des anomalies menstruelles avant la prise de la pilule ?

Une seule réponse possible.

- Oui, mes cycles étaient irréguliers
- Oui, je souffrais de règles douloureuses
- Oui, je suis concernée par les deux items précédents
- Non
- Autre : _____

27. Souffriez-vous d'un syndrome pré-menstruel important avant la prise de la pilule ? (céphalées, gonflement/douleur des seins, ballonnement abdominal, oedèmes des extrémités, irritabilité...)*

Une seule réponse possible.

- Oui, et ma pilule a supprimé ce SPM
- Oui, et ma pilule me permet de mieux supporter ce SPM
- Oui, mais je ne remarque aucun changement face à ce SPM
- Non, et je n'en souffre toujours pas
- Non, mais j'en souffre depuis la prise de ma pilule
- Autre : _____

28. Est-ce que vous prenez la pilule pour contrôler de l'acné ? *

Une seule réponse possible.

- Oui, et j'ai pu observer une amélioration
- Oui, mais je n'ai pas remarqué de changement
- Non, ma pilule n'a pas de visée dermatologique me concernant
- Autre : _____

Suivi prescription pilule

29. Votre suivi est effectué par ... *

Une seule réponse possible.

- Votre gynécologue
- Votre sage femme
- Votre médecin traitant

30. Est-ce votre première pilule ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

31. Si non, laquelle preniez-vous auparavant ?

32. Si vous avez dû changer votre pilule, pourquoi l'avez-vous fait ?

33. Combien de fois par le passé avez-vous dû changer de pilule ?

Une seule réponse possible.

- J'ai toujours eu la même pilule
 Je l'ai changé une fois
 Plusieurs fois

34. Avant votre prescription de pilule, avez-vous réalisé un bilan sanguin pour le contrôle de votre glycémie et de votre profil lipidique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

35. Quelle est la fréquence de vos rendez-vous gynécologiques ? *

36. Quelle est la fréquence de vos prises de sang pour contrôler votre glycémie et votre profil lipidique ? *

37. Toute remarque que vous jugez importante peut-être signalée ici ! (Si vous avez changé de moyens de contraception depuis, vous pouvez me l'expliquer dans cette partie aussi)

Annexe 4 : Document d'aide à la prescription de contraceptifs hormonaux combinés rédigé par l'ANSM (2014)



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise d'une contraception hormonale combinée après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- La décision d'utiliser tout autre CHC que l'un de ceux associés au risque le plus faible de TEV doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
 - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
 - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
 - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :	
<input type="checkbox"/>	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou une pression diastolique ≥ 100 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u>

Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC	
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui

	conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?
La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.	

Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
- a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes** à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal®.

Annexe 5 : Fiche informative des précautions et risques de la contraception OP à l'usage des patientes. (ANSM 2013)

LORSQUE VOUS PRENEZ UN CONTRACEPTIF ŒSTROPROGESTATIF, VOUS DEVEZ RESPECTER PLUSIEURS PRÉCAUTIONS

- Si vous fumez, il est conseillé d'**arrêter de fumer** car le risque de thrombose artérielle augmente de façon importante lors de l'association pilule + tabac ou pilule + cannabis.
- Si vous avez des doutes sur les **facteurs et antécédents de risque thrombo-embolique dans votre famille**, consultez la fiche de la HAS : Quelle contraception pour les femmes à risque cardio-vasculaire ? (www.has-sante.fr). Si vous identifiez l'une des pathologies ou facteurs de risque décrits dans cette fiche, chez vous ou chez un membre de votre famille, signalez-le immédiatement à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue ou à votre pharmacien.
- Si **une nouvelle maladie est survenue chez vous ou chez quelqu'un de votre famille** depuis la prescription initiale, vous êtes invitée à le signaler à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue sans tarder car des précautions d'emploi ou des contre-indications peuvent alors exister.
- D'**autres médicaments** (antibiotiques...), y compris délivrés sans ordonnance, peuvent diminuer l'efficacité de votre contraception œstroprogestative. Indiquez toujours à votre médecin vos autres traitements et demandez conseil à votre pharmacien.
- En cas de **chirurgie** programmée, de **traumatisme, fracture** et plus généralement lors de tout problème médical, signalez bien le nom de la contraception que vous prenez car il s'agit bien d'un traitement en cours.
- En cas de **long voyage en avion**, il est conseillé de vous lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament. Ces remontées d'information sont essentielles à la tenue de statistiques fiables et indépendantes qui orienteront, si besoin, la prise de décisions de sécurité. Vous trouverez sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) le formulaire et les informations nécessaires pour vous permettre d'effectuer cette déclaration.

Ce document a été réalisé en collaboration avec la HAS.

VOUS et ...
vos contraceptifs
œstroprogestatifs

La contraception orale (pilule) est, parmi les moyens de contraception¹, une méthode efficace et largement répandue. Les pilules œstroprogestatives ou « combinées » contiennent deux types d'hormones : des estrogènes et des progestatifs. Il en est de même pour l'anneau vaginal et le patch.

- ◆ Ces médicaments sont **prescrits par un médecin ou une sage-femme**.
- ◆ Ces médicaments sont **dispensés par un pharmacien**.
- ◆ Ces médicaments sont **efficaces** lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions d'utilisation expliquées dans leur notice, mais nécessitent une explication orale par le médecin, la sage-femme ou le pharmacien.
- ◆ La **qualité** de ces médicaments est strictement contrôlée.

Ce sont des médicaments.

¹ Les autres méthodes contraceptives efficaces sont : les dispositifs intra-utérin (stérilet), le diaphragme, la cape cervicale, l'implant contraceptif, le préservatif féminin, le préservatif masculin, les spermicides, les progestatifs injectables, la stérilisation à visée contraceptive, la contraception d'urgence.

Comme tout médicament, les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent comporter des effets indésirables qu'il faut reconnaître le plus tôt possible

LES EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRALEMENT PEU GRAVES

> Les plus fréquents sont des maux de tête, dont des migraines, et des saignements irréguliers entre les règles.

L'apparition ou l'aggravation de maux de tête doit impérativement être signalée à votre médecin prescripteur.

> D'autres troubles sont rares : troubles vaginaux (sécheresse vaginale...), modifications de l'humeur (irritabilité...) ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (œdème), augmentation ou diminution du poids, absence de règles ou douleur pendant les règles, tension ou écoulement des seins.

Tout effet indésirable apparaissant après la prise de pilule doit être signalé et discuté avec votre médecin.

LES ACCIDENTS GRAVES MAIS RARES

> La formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin (thrombose).

Le caillot sanguin peut se former ou migrer :

- dans une veine des jambes, provoquant alors une **phlébite**,
- dans une artère qui irrigue :
 - le poumon, provoquant une **embolie pulmonaire**,
 - le cerveau, provoquant un **accident vasculaire cérébral (AVC)**,
 - le cœur, provoquant un **infarctus du myocarde**.

Fumer augmente de façon importante ce risque.

Ces accidents sont peu fréquents² mais graves ; ils doivent être pris en charge en urgence.

² Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - Rapport (26/03/2013) disponible sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Bien reconnaître les signes qui doivent vous alerter

LES SIGNES ÉVOCATEURS DE PHLÉBITE

- un gonflement (œdème) de l'une de vos cuisses ou jambes,
- une douleur avec ou sans gonflement d'un de vos mollets.

Dans ces cas, appelez ou consultez immédiatement votre médecin traitant, le médecin prescripteur ou le pharmacien.

Si ce n'est pas possible, appelez le SAMU-Centre 15 ou présentez-vous au service des urgences d'un hôpital ou d'une clinique.

D'AUTRES SIGNES NÉCESSITANT UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

> évocateurs d'embolie pulmonaire :

- un essoufflement brutal, au repos ou inhabituel lors d'activités (montée d'escalier, conversation téléphonique...),
- la survenue de crachats sanglants,
- une accélération des battements du cœur (tachycardie), inhabituelle, inexpliquée et persistante surtout si associée à un des signes précédents ;

> évocateurs d'infarctus du myocarde :

- une douleur dans la poitrine, souvent intense, angoissante, irradiant ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les deux bras et ne cédant pas en moins d'une minute ;

> évocateurs d'un accident vasculaire :

- une déformation ou engourdissement brutal de la bouche,
- une faiblesse ou engourdissement soudain d'un côté du corps, bras ou jambe,
- des difficultés à parler,
- une perte ou anomalie de la vision.

Ces signes peuvent s'accompagner de vertiges ou de maux de tête intenses.

Dans ces cas, appelez immédiatement le SAMU - Centre 15

Ces accidents peuvent être graves mais sont rares.

Bibliographie

1. La loi Neuwirth légalisant la contraception est adoptée. *Le planning familial* <https://www.planning-familial.org/en/node/161>.
2. White, A. Gregory Goodwin Pincus (1903-1967). *Endocrinology* **82**, 651–654 (1968).
3. La contraception en France. *Ined - Institut national d'études démographiques* <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/contraception-france-2017/>.
4. Cole, L. A., Ladner, D. G. & Byrn, F. W. The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* **91**, 522–527 (2009).
5. Heffner, L. J. & Leroy, F. *Reproduction humaine*. (2003).
6. Rihaoui, S. *et al.* Menstruations normales. *EMC - Gynécologie* **2**, 1–9 (2007).
7. Hennebicq, D. S. Ovogenèse, folliculogenèse fécondation. **34** (2012).
8. Masson, E. Rôle de la LH sur la folliculogenèse dans le cycle menstruel. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/114457/role-de-la-lh-sur-la-folliculogenese-dans-le-cycle>.
9. Ducornet, B., Abiven, G. & Raffin-Sanson, M.-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC - Endocrinol. - Nutr.* **2**, 1–15 (2005).
10. Bulletti, C. *et al.* Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* **15**, 81–89 (2000).
11. Vander, A. J., Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T. & Pradel, J.-L. *Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. (Chenelière éducation, 2013).
12. Le cycle menstruel. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>.
13. Welt, C. K., Pagan, Y. L., Smith, P. C., Rado, K. B. & Hall, J. E. Control of Follicle-Stimulating Hormone by Estradiol and the Inhibins: Critical Role of Estradiol at the Hypothalamus during the Luteal-Follicular Transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 1766–1771 (2003).
14. Focus sur les 5 familles contraceptives disponibles. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3122287/fr/focus-sur-les-5-familles-contraceptives-disponibles.
15. Efficacité des méthodes contraceptives. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptives.
16. Les différents moyens de contraception. https://questionsexualite.fr/choisir-sa-contraception/ma-contraception-et-moi/la-contraception-qu-est-ce-que-c-est?gclid=Cj0KCQjwtrSLBhCLARIsACh6RmikAwOA-95Mn2gTmO3TKZ9yxG9yMjbnH07wLh_w_MxFP_1Ci8saeOkaApAKEALw_wcB&gclsrc=aw.ds.
17. Haberlandt, E. Ludwig Haberlandt--A pioneer in hormonal contraception. *Wien. Klin. Wochenschr.* **121**, 746–749 (2009).
18. Recommandations Contraception. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/contraception-1626.html>.
19. Raccah-Tebeka, B. & Plu-Bureau, G. *La contraception*. (Ellipses, 2020).
20. Frye, C. A. An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use. *Neurology* **66**, S29-36 (2006).
21. De Roquancourt, A. & Brocheriou, C. Modifications morphologiques liées aux méthodes contraceptives. (2011).
22. THM et pathologies vasculaires : risque ou bénéfice ? *REVUE GENESIS* <https://www.revuegenesis.fr/thm-et-pathologies-vasculaires-risque-ou-benefice-2/>.

23. Sock, E. T. N. Carence en oestrogènes et bases moléculaires du métabolisme des triglycérides et du cholestérol dans le foie et l'intestin : effet de l'exercice physique. *255* (2013).
24. Arnal, J.-F., Gourdy, P., Garmy-Susini, B., Delmas, É. & Bayard, F. Effets vasculaires des œstrogènes. *médecine/sciences* **19**, 1226–1232 (2003).
25. Knowlton, A. A. & Lee, A. R. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol. Ther.* **135**, 54–70 (2012).
26. Liang, J. & Shang, Y. Estrogen and Cancer. *Annu. Rev. Physiol.* **75**, 225–240 (2013).
27. Kuhl, H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* **8 Suppl 1**, 3–63 (2005).
28. Stanczyk, F. Z., Archer, D. F. & Bhavnani, B. R. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* **87**, 706–727 (2013).
29. Trémollières, F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* **40**, 109–115 (2012).
30. Serfaty, D. *Contraception*. (2011).
31. Serfaty, D. Pilules oestroprogestatives - Effets secondaires - Accidents thromboemboliques. in *Contraception* (2002).
32. Serfaty, D. Pilules oestroprogestatives - Facteurs de risques métaboliques et vasculaires (en dehors du tabagisme). in *Contraception* (2002).
33. *Gynécologie - Obstétrique : Les points essentiels. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/gynecologie-obstetrique-les-points-essentiels>.
34. Comité Editorial Pédagogique UVMaF. Regulation des naissances. *Contracept. Pathol.* 69 (2011).
35. Pilules contraceptives et risque de cancers - Traitements hormonaux. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Traitements-hormonaux/Pilules-contraceptives>.
36. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **34**, 513 (2005).
37. Contraception : où en sommes-nous ? <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/contraception-ou-en-sommes-nous>.
38. TRIELLA (éthinylestradiol, noréthistérone) : arrêt de commercialisation effectif. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/actualites/20383-triella-ethinylestradiol-norethisterone-arret-de-commercialisation-effectif.html>.
39. Contraception gratuite pour les femmes de moins de 25 ans à partir de janvier 2022. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15158>.
40. TRIAFEMI cp. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/medicaments/triafemi-cp-19370.html>.
41. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les «pilules» de 1re ou 2e génération. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation.
42. DIANE 35 μ g cp enr. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/medicaments/diane-35-g-cp-enr-5099.html>.
43. Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Diane-35-et-ses-generiques-remise-sur-le-marche-en-France-avec-restriction-de-l-indication-modification-des-contre-indications-et-renforcement-des-mises-en-garde-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
44. YAZ 0,02 mg/3 mg cp pellic. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/medicaments/yaz-0-02-mg-3-mg-cp-pellic-90681.html>.

45. QLAIRA cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/qlaira-cp-pellic-91294.html>.
46. Comparaison des pilules contraceptives à deux phases et à une phase. https://www.cochrane.org/fr/CD002032/FERTILREG_comparaison-des-pilules-contraceptives-deux-phases-et-une-phase doi:10.1002/14651858.CD002032.pub2.
47. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Régulation des naissances - Contraception hormonale - Contraception oestroprogestative. http://campus.cerimes.fr/maeutique/UE-gynecologie/regulation_naissances/site/html/4.html.
48. Pilules contraceptives à base de drospirénone pour le traitement du syndrome prémenstruel. https://www.cochrane.org/fr/CD006586/MENSTR_pilules-contraceptives-base-de-drospirenone-pour-le-traitement-du-syndrome-premenstruel doi:10.1002/14651858.CD006586.pub4.
49. Qu'est ce que la pilule contraceptive ? - Choisir sa contraception. <https://questionsexualite.fr/choisir-sa-contraception/tous-les-modes-de-contraception/la-pilule-comment-ca-marche#section-4>.
50. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire.
51. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752432/fr/contraception-prescriptions-et-conseils-aux-femmes.
52. Contraception chez la femme en post-partum. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_1369193/fr/contraception-chez-la-femme-en-post-partum.
53. Contraception : dispensation en officine.
54. Contraception et tabac : quels sont les risques ? *Gyn&co* <https://www.gynandco.fr/contraception-et-tabac-quels-sont-les-risques/> (2016).
55. Pas d'estroprogestatif en cas de migraine avec aura ! | Gynéco Online. <https://www.gyneco-online.com/endocrinologie/pas-d%E2%80%99estroprogestatif-en-cas-de-migraine-avec-aura>.
56. Migraine · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>.

RESUME en français

La contraception oestroprogestative est la méthode contraceptive la plus utilisée aujourd'hui en France. Plusieurs générations sont disponibles sur le marché, avec des nombreuses spécialités et génériques. Mon enquête déployée via les réseaux sociaux questionne directement les patientes à propos de leur prise en charge et de leur historique afin de pouvoir confronter aux recommandations des autorités de santé. L'évaluation des facteurs de risques vasculaires, la déclaration d'effets indésirables, ainsi que le vécu médical de chaque patient est analysé afin d'en isoler un reflet général de la prescription d'oestroprogestatifs. Au travers des résultats, on peut confirmer la prédominance des 2^e générations et la prise en charge effective de l'acné sous OP. Par ailleurs, un manque de suivi et de contrôle de ces patientes est exprimé, malgré leur recours à un professionnel de santé. Elles ne sont pas toujours accompagnées ou informées à hauteur des risques qu'elles encourent sous ce type de contraception ni suffisamment renseignées des contre-indications associées à cette méthode contraceptive.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Combined estrogen-progestogen contraception is the most widely used contraceptive method in France today. Several generations are available on the market, with many specialties and generics. My survey, deployed via social networks, directly questions patients about their medical care and their history in order to confront the recommendations of the health authorities. The assessment of vascular risk factors, the reporting of adverse reactions, as well as the medical experience of each patient is analyzed in order to isolate a general reflection of the prescription of estrogen-progestins. Through the results, we can confirm the predominance of 2nd generations and the effective management of acne with OP. In addition, a lack of follow-up and control of these patients is expressed, despite their recourse to a health professional. They are not always supported or informed about the risks they run with this type of contraception, nor are they sufficiently informed of the contraindications associated with this contraceptive method.

DISCIPLINE administrative :**PHARMACIE**

MOTS-CLES :

Contraception oestroprogestative, contraception orale combinée, générations, enquête, prise en charge, suivi médical, réseaux sociaux

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES 35, chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE Cedex 4

Directeur de thèse : Mme SERONIE-VIVIEN Sophie