

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Usage des contraceptifs oraux dans la wilaya de Tlemcen :
Etat des connaissances des femmes et prévention des échecs de
contraception par interactions médicamenteuses**

Présenté par :

ALOUI AWATIF

BEKHLIL LAMIA

Soutenu le : 01/06/2016

Le Jury

Président : *Pr. BABA AHMED Maître de Conférences A en biophysique*

Membres :

Dr. N. BOUKLI HACENE Maître assistant en pharmacie clinique

Dr. S. GUENDOZ Maître assistante en galénique

Dr. C. NEHAL Maître assistante en galénique

Encadreur : *Dr. BENABED F.Z*

Maître assistante en pharmacologie

REMERCIEMENTS

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

On rend grâce, avant tout, à Dieu Tout-Puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données durant ces longues années d'études afin que nous puissions arriver à cet aboutissement.

A notre président du jury

Pr. BABA AHMED

Maitre de Conférences A en biophysique

C'est un grand honneur que vous nous faites en présidant ce jury, nous avons eu à apprécier durant notre cursus universitaire vos nombreuses qualités scientifiques et humaines, votre compétence et vos connaissances ont suscité toute notre admiration.

Soyez assuré de notre gratitude.

A notre directrice de Mémoire

Dr. BENABED F.Z

Maître assistante en pharmacologie

Pour avoir accepté de diriger ce mémoire. On vous remercie particulièrement pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre bonne humeur, vos encouragements et tous les conseils que vous nous avez généreusement prodigués lors de l'élaboration de ce mémoire. Un grand merci à vous.

A l'ensemble des membres du jury, pour avoir pris le temps de lire ce mémoire et d'examiner sa valeur.

A notre maître et juge

Dr. GUENDOZ Souhila

Maitre assistante en galénique

Merci d'avoir accepté si gentiment et spontanément de faire partie de notre jury. On vous remercie particulièrement pour votre gentillesse et vos précieux conseils.

Veillez trouver ici l'expression d'un grand respect et d'une infinie reconnaissance.

A notre maître et juge

Dr. BOUKLI HACENE Nassim

Maitre assistant en pharmacie clinique

On est heureuse de vous compter parmi les membres du jury, vous nous avez accompagnées, guidé dans l'apprentissage de notre métier. Les qualités scientifiques que vous possédez nous rendent si fier d'avoir été vos étudiantes. Soyez assuré, cher maître, de notre plus grande considération.

A notre maître et juge

Dr. NEHAL Chahinez

Maitre assistante en galénique

Merci de vous être intéressée à ce sujet et d'avoir répondu à notre invitation pour être un membre de ce jury. C'est un grand plaisir pour nous.

Soyez assurée de notre estime et de notre admiration.

*On remercie **Dr. BENBACHIR F.Z** résidente en épidémiologie, pour son aide méthodologique précieuse a la réalisation du masque de données et des les deux types d'analyse.*

*On remercie **Dr. BENAISSA Assia** médecin spécialiste en gynécologie, pour ses relectures et correction du questionnaire et de la brochure d'information.*

*On remercie **Mr. BENAISSA** pour ces relectures et pour la correction des fautes d'orthograpes.*

*On remercie tous les médecins gynécologue spécialement **Dr. KHELIL Fadia** et sa secrétaire **Malika**, les pharmaciens d'officine spécialement **Dr. Lahcen Naceur** qui ont acceptés d'inclure leurs patientes, merci pour le temps accordé à ce travail et les précieux conseils qu'ils nous ont donnés.*

Merci aux patientes qui ont eu la gentillesse, de participer à cette thèse et de répondre à nos questions, sans eux ce mémoire n'aurait pas été possible.

On n'oublie pas tous ceux, qui en nous accompagnant tout au long de nos études, ont rendu possible ce travail. En particulier les professeurs de la faculté de pharmacie de Tlemcen pour leurs enseignements tout au long de ces six années d'études.

Enfin, on remercie tous ceux qui ont permis et participé de prés ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACE

*Je me souviens comme c'était aujourd'hui, quand une enseignante de français au CEM, ma demandé : « Lamia qu'est ce que tu veux devenir quand tu grandiras ? », Je lui ai répondu tout simplement « Je veux devenir une pharmacienne ». **ALLAH**, Merci d'être toujours avec moi, et de ne jamais me laisser dans les moments les plus difficiles de ma vie et mes études, merci de me donner la force, la volonté, la santé et beaucoup de patience pour arriver jusqu'au bout de ce rêve.*

***A toi mon père**, Ce travail n'est qu'une faible expression de tes efforts, tes sacrifices, tant des jours et des nuits de travail pour que rien ne nous manque.*

***A toi ma mère**, tu étais une source d'encouragement le long de mon cursus, je n'oublierai jamais votre inquiétude et tes appels tous les jours, Je n'oublierai jamais tes sacrifices et les efforts que tu as consenti pour mon bien être.*

***A vous les deux mes chers parents**, Je sais que vous êtes fières de moi et vous savez que suis très fière de vous montrer ce que j'ai réussi à devenir grâce a vous .Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond amour que je vous porte, Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et de ne jamais vous décevoir.*

***A mes chères sœurs et mon cher petit frère**, merci pour tous les bons moments passés ensemble depuis notre naissance, que dieu vous protège et vous garde en bonne santé, longue vie et plein de succès le long de votre parcours.*

***A mon grand père**, merci de prier pour moi toutes ces années d'études, Que dieu vous protège et vous garde en bonne santé.*

***A ma chère amie et ma sœur safia**, t'étais toujours la pour m'aider et m'écouter, merci de me supporter dans mes moments difficiles, merci pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments, je n'oublierai jamais ce que t'as fait pou moi durant ces 6 ans, tu comptes beaucoup pour moi, je ne t'oublierai jamais ma chère.*

***A ma plus chère amie Malika, et à toutes mes amies que je n'arrive pas a vous mentionner toutes**, On dit « il ya la famille, il ya les amies et puis il ya les amies qui deviennent la famille » On est devenues une deuxième famille les unes des autres, Dieu seul sait à quel point vous allez me marquer, chaque une a sa place unique dans mon cœur , merci pour tous les bons moments passés et tous les souvenirs que j'en garde, vous allez me manquer.*

À tous ceux qui m'aiment, À tous ceux que j'aime,

À toutes les personnes qui ont su être présentes lorsque j'en avais besoin,

Je dédie ce modeste travail...

Lamia....

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que Je dédie ce travail à :

A mes très chers parents : vous représentez pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a cessé de m'encourager, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années, me voilà aujourd'hui Docteur en pharmacie.

A mes sœurs: Zoubida, Siham, Fatima Zohra, Amani et pour mon petit neveu Mehdi.

A Dr. Boumediene merci infiniment pour ton aide et tes précieux conseils.

A Dr Lahcen Naceur ainsi que toute l'équipe de travail dans son officine.

A mes amies: Amina, Houaria, Meriem, Houda , Lamia , Afaf , et Soumia.

A toutes les membres de ma famille spécialement mes grands parents qui n'ont pas cessé de prier pour moi.

A tous mes amis de promotion de la 6ème année pharmacie (2015-2016).

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Awatif

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Introduction	1
--------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO PHYSIOLOGIQUE

1. Rappels anatomiques :.....	3
2. Cycle physiologique de la reproduction ou « cycle menstruel »	4
3. Hormonologie	7

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES METHODES DE CONTRACEPTION

1. Définition de la contraception	14
2. Efficacité des moyens de contraception	14
3. Les différentes méthodes de contraception	15

CHAPITRE III: LA CONTRACEPTION ORALE

1. La Contraception orale Oestroprogestative (COEP)	26
2. La Contraception Orale progestative	39
2.1. Les pilules microprogestatives contraceptives	39
2.2. Les pilules macroprogestatives	42
3. La contraception d'urgence	44
3.1. La Contraception d'urgence hormonale	44
3.2. Le DIU au cuivre	46
4. les contraceptifs hormonaux oraux disponibles en Algérie	47

CHAPITRE IV: INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL® 48
2. Gestion des interactions médicamenteuses dans les situations particulières :..... 52

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE I: Etat de connaissances et paramètres Influençant.

1. PRINCIPE 55
2. MATERIEL ET METHODE :..... 55
3. RESULTATS 59
 - 3.1. L'Analyse descriptive :59
 - A. Données sosciodémographiques et medicales59
 - B.Utilisation de la pilule et evaluation de la conformité de contraceptif oral prescrit.....66
 - C. Evaluation des connaissances des femmes sur l'utilisation de la pilule.....78
 - 3.2. Analyse Statistique :84
4. Discussion 89
 - A. Données sosciodémographiques et medicales89
 - B.Utilisation de la pilule et evaluation de la conformité de contraceptif oral prescrit.....91
 - C. Evaluation des connaissances des femmes sur l'utilisation de la pilule.....96
5. CONCLUSION 101

PARTIE PRATIQUE II: Analyse et gestion des interactions medicamenteuses

- 1.Principe..... 103
 - 2.MATERIEL ET METHODE 103
 - 3.Résultats et discussion 107
 - 3.1. Le livret des interactions médicamenteuses107
 - 3.2.Analyse des prescriptions.....123
 - 3.3. cas cliniques.....128
 4. Conclusion 131
- Conclusion générale et perspectives 132

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABREVIATIONS

LH-RH : Luteinizig **H**ormone- **R**eleasing **H**ormone.

Gn-RH : Gonadotropin **R**eleasing **H**ormone.

FSH : Follicle **S**timulating **H**ormone.

LH : Luteinizig **H**ormone

EE : Ethinyl **E**stradiol

CO : **C**ontraceptifs **O**raux.

COEP: **C**ontraception **O**rale **E**stro **P**rogestative

COC : **C**ontraception **O**rale **C**ombinée

DIU : **D**ispositif **I**ntra **U**térin.

ANSM : Agence Nationale de **S**écurité de **M**édicament.

HAS : **H**aute **A**utorité de **S**anté.

AMM : **A**utorisation de **M**ise sur le **M**arché.

DMO : **D**iminution de la **M**asse **O**sseuse.

AVC : **A**ccident **V**asculaire **C**érébral.

RCP : **R**ésumés des **C**aractéristiques des **P**roduits.

CAT : **C**onduite **A** **T**enir.

SHBG : **S**ex **H**ormone-**B**inding **G**lobulin : protéines porteuses des stéroïdes sexuels.

VIH : **V**irus d'**I**mmunodéficience **H**umaine.

HDL : **L**ipoprotéine de **H**aute **D**ensité.

LDL : **L**ipoprotéines de **B**asse **D**ensité.

HTA : **H**ypertension **A**rtériel.

IAM : **I**nteraction **M**édicamenteuse.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : l'indice de Pearl et l'efficacité pratique des contraceptifs.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau II : Effets indésirables des contraceptifs oraux**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III : Les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL®.
.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau IV : Classeur des interactions médicamenteuses des CO.....114

Tableau V : les interactions répertoriées par le Vidal® avec les CAT corrigées.....**Erreur ! Signet non défini.**

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Appareil génital féminin	4
Figure 2 : Appareil génital féminin	4
Figure 3 : schéma d'une coupe d'un ovaire montrant les stades de la folliculogénèse.	5
Figure 4 : régulation endocrine des fonctions ovariennes	8
Figure 5 : schéma résumant le cycle ovarien, le cycle de l'utérus, Les hormones hypophysaires, Les hormones ovariens et rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire	8
Figure 6 : structure biochimique comparative du 17 β -estradiol et du valérate	10
Figure 7 : structure biochimique comparative du 17 β -estradiol et de l'éthinylestradiol	10
Figure 8 : structure chimique de la progestérone	11
Figure 9 : représentation chimique des progestatifs : Désogestrel, Gestodène, Norgestimate	12
Figure 10 : représentation chimique des progestatifs : Diénogest et Drospirénone	13
Figure 11 : photo et mode d'emploi du « collier du cycle »	16
Figure 12 : Mécanisme d'inhibition de l'ovulation par la lactation	18
Figure 13 : Eponge vaginale, ovules et crème en canule.....	19
Figure 14 : Diaphragme Milex®	20
Figure 15 : Cape cervicale.....	20
Figure 16 : Exemples de DIU au cuivre.	21
Figure 17 : Le DIU au Lévonorgestrel Mirena®.....	22
Figure 18 : Présentation du patch contraceptif Evra®.	23
Figure 19 : Les différents endroits où on peut appliquer le patch contraceptif Evra®.....	23
Figure 20: L'implant contraceptif : le Nexplanon®.....	24
Figure 21 : les mécanismes d'action des pilules oestroprogestatifs	29
Figure 22 : saisie des données dans le logiciel SPSS version 21	58
Figure 23 : Répartition de la population de l'étude selon l'âge.....	59
Figure 24 : Répartition des femmes selon le niveau d'instruction.	60
Figure 25 : Répartition des femmes selon le nombre d'enfants	61
Figure 26 : Répartition des femmes selon l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif.....	61
Figure 27 : les raisons de la non utilisation d'une contraception par les femmes.....	62
Figure 28 : Représentation des différentes méthodes de contraceptions utilisées par les femmes.....	63
Figure 29 : Répartition de femmes selon l'usage ou non de pilule précédent le moyen contraceptif actuel.	63
Figure 30 : Répartition des femmes selon les raisons de la non utilisation de la pilule comme un moyen de contraception.	64
Figure 31 : Répartition des femmes selon les raisons de l'abandon de la pilule comme moyen contraceptif.....	65
Figure 32 : classification des pilules utilisées par génération.	67
Figure 33 : Répartition des femmes selon le changement ou non de spécialité de pilule.	68
Figure 34 : Répartition des femmes selon les causes de changement de la pilule.....	69

Figure 35 : répartition des femmes selon qu'elles aient ou pas ressenti des effets secondaires liés à la pilule.....	69
Figure 36 : Les effets secondaires ressentis par les patientes.....	70
Figure 37 : Répartition des femmes selon l'indicateur de leur pilule.....	71
Figure 38 : Répartition des femmes selon la délivrance de la pilule.....	71
Figure 39 : Répartition des femmes selon qu'elles aient ou pas bénéficié de conseils d'utilisation lors de la prescription de leur pilule.....	72
Figure 40 : Répartition des femmes selon qu'elles aient ou non bénéficié de conseils d'utilisation lors de la Délivrance de leur pilule.....	73
Figure 41 : les moyens d'information sollicités en cas d'interrogation	73
Figure 42 : Répartition des femmes selon qu'elles aient ou non eu une grossesse non programmée sous pilule.....	74
Figure 43 : Répartition des femmes selon les causes de l'échec contraceptif sous pilule.....	75
Figure 44 : répartition des femmes selon leur satisfaction par rapport à la pilule.....	75
Figure 45 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur les différentes méthodes contraceptives.....	78
Figure 46 : Répartition des femmes selon leurs réponses à la question « D'après vous Peut-on tomber enceinte pendant la semaine où on arrête la pilule? »	79
Figure 47 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la période d'arrêt de la pilule.....	79
Figure 48 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la tératogénicité de la pilule.....	80
Figure 49 : répartition des femmes selon leurs connaissances sur la pilule et l'allaitement.....	80
Figure 50 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la pilule et les IST.....	81
Figure 51 : Répartition des femmes selon la fréquence d'oubli de la pilule.....	82
Figure 52 : répartition des femmes selon la conduite à tenir qu'elles adoptent en cas d'oubli de la pilule.....	83
Figure 53 : répartition des femmes selon la conduite à tenir adoptée en cas de vomissement ou de diarrhée après la prise de la pilule.....	83
Figure 54 : L'influence de l'information délivrée par le médecin sur le score Utilisation.....	85
Figure 55 : L'influence de l'information délivrée par le pharmacien sur le score Utilisation.....	85
Figure 56 : L'influence de l'information délivrée par le médecin sur le score Oubli.....	87
Figure 57 : L'influence de l'information délivrée par le pharmacien sur le score Oubli.....	87
Figure 58 : Outils d'aide à la détection, identification et résolution des interactions médicamenteuses.....	104
Figure 59 : IAM Lamotrigine+ CO selon le VIDAL	105
Figure 60 : IAM Lamotrigine+ CO selon le THERIAQUE.....	105
Figure 61 : Fiche d'analyse de prescription.....	106
Figure 62 : Répartition des interactions selon la source de détection.....	107
Figure 63 : proportion de la présence d'interactions médicamenteuses.....	124
Figure 64 : Répartition des prescriptions selon la source de détection	124
Figure 65 : Répartition des interactions recensées selon les niveaux de gravités du	125
Figure 66 : Répartition des interactions recensées selon les niveaux de gravité de Thériaque.....	126
Figure 67: Répartition des interactions selon les niveaux de gravités de toutes sources confondues.....	126
Figure 68 : Répartition des interactions selon les classes médicamenteuses impliquées.....	127
Figure 69 : Captures d'écran de l'annonce de Millepertuis sur internet.....	129

Introduction :

L'Algérie compte plus de 9 millions de femmes en âge de procréer, dont 80% ayant recours à un moyen contraceptif en 2015 contre 7% durant la décennie 1970. [1]

La pilule reste le moyen de contraception le plus utilisé par les femmes, quelque soit leur âge, ça concerne 4,68 millions d'algérienne en 2015. [2]

Cependant, la pilule n'est pas adaptée à toutes les femmes. Hormis les contre-indications à son utilisation, essentiellement cardio-vasculaires, carcinologiques et hépatiques [3], que l'actualité récente a remises en lumière [3], elle requiert également une bonne observance des femmes pour être efficace.

D'après l'OMS, même si tous les besoins étaient satisfaits en matière de contraception dans le monde, 26.5 millions de grossesses surviendraient chaque année à cause d'une mauvaise observance ou d'un échec de la méthode de contraception. [4]

En effet, La diversité des pilules disponibles en Algérie et l'accès facilité (remboursement, gratuité dans les centres de santé,...) peuvent laisser penser que la couverture contraceptive est quasiment parfaite. Pourtant le pays a enregistré un pic de un million de naissances en 2015 dont une grande partie est imputée échecs de la contraception. [2]

L'Oubli de pilule, les troubles digestifs et les interactions médicamenteuses sont autant de circonstances qui peuvent diminuer l'efficacité contraceptive de la pilule et être responsables d'une grossesse non désirée si elles sont mal gérées. [5]

Nous nous sommes alors engagés dans ce travail en ayant pour objectif principal l'évaluation de l'usage de la pilule en pratique quotidienne et la détermination des principales causes de son échec afin de comprendre les raisons d'un tel écart entre les taux d'échec théorique et ceux rencontrés en pratique.

Cet objectif principal se scinde en trois objectifs secondaires :

- faire un état des lieux des connaissances des femmes en matière de contraception orale a travers un questionnaire qui servira a observer leurs caractéristiques médicales, démographiques et sociales ; ainsi qu'a mettre en lumière les lacunes qu'elles peuvent avoir a ce sujet.
- assurer une Analyse pharmaceutiques des prescriptions comportant les contraceptifs oraux dans le but de détecter et gérer les interactions médicamenteuses éventuelles source d'échec contraceptif ;
- réfléchir à des voies d'amélioration en matière d'éducation des patientes afin d'élever leurs niveaux d'information et favoriser le bon usage de la pilule contraceptive.

Ce présent travail comporte deux volets :

- Une première partie concernant les axes théoriques : Ou il est nécessaire de faire quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin, nous parlerons ensuite d'hormonologie pour mieux comprendre comment agissent les différentes hormones, leurs rôles et leurs métabolismes. S'en suit une présentation des différentes méthodes contraceptives disponibles en 2016 pour finir avec les règles de bonne utilisation de la pilule contraceptive quant à sa prescription ainsi que les différentes conduites-à-tenir face aux situations d'échec contraceptif.
- une deuxième partie sera consacrée à l'étude que nous avons réalisée et qui comporte deux chapitres :
Le premier abordera la réalisation d'une enquête auprès des femmes pour évaluer leurs connaissances et appréhender leur perception de la contraception orale, afin de répondre au mieux à leurs attentes en termes d'information
Le deuxième présentera les résultats de l'analyse des prescriptions correspondantes afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuse illustrant ainsi l'intérêt de suivre les recommandations de gestion des interactions médicamenteuse à travers quelques cas cliniques.

PARTIE

THEORIQUE



Chapitre I : Rappels Anatomiques Et Physiologiques De L'appareil Génital Féminin

- Rappels anatomiques
- Cycle physiologique de la reproduction ou « cycle menstruel »
- Hormonologie

Afin de comprendre les mécanismes d'action des différentes méthodes de contraception auxquelles nous allons nous intéresser, il est nécessaire de faire quelques rappels anatomiques et physiologiques.

1. Rappels anatomiques :

Le système reproducteur féminin siège dans la cavité pelvienne, il est protégé par des os et des muscles. Il comprend le vagin, l'utérus, les deux trompes utérines et les deux ovaires [3]. (Voir figures 1 et 2)

1.1. Le vagin:

Le vagin est un conduit fibromusculaire qui va du col de l'utérus jusqu'à la vulve (organes génitaux externes), positionné entre la vessie en avant et l'anus en arrière. Ce conduit a une longueur d'environ 7,5 cm au niveau de la paroi antérieure et de 9 cm au niveau de la paroi postérieure. La couche interne d'épithélium forme des replis. Le vagin est le réceptacle du pénis pendant le coït et il constitue la voie de passage élastique que l'enfant traverse à la naissance [3].

1.2. L'utérus : [3].

L'utérus est un organe musculaire creux en forme de poire, aplati d'avant en arrière. Il siège également dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. Il est incliné en avant. L'utérus est d'une longueur approximative de 7,5 cm et large d'environ 5 cm, il se compose du fond, du corps et du col qui fait saillie dans le vagin.

La paroi utérine est faite de trois couches tissulaires :

- ✓ Le périmètre, il s'agit du péritoine.
- ✓ Le myomètre, qui est une épaisse couche musculaire contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs.
- ✓ L'endomètre, épithélium avec un grand nombre de glandes tubulaires sécrétant du mucus (aussi appelé glaire cervicale) empêchant les bactéries du vagin d'atteindre l'utérus. La glaire cervicale, produite au niveau du col de l'utérus, bloque l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus, sauf au moment de l'ovulation où celle-ci devient plus visqueuse, glissante et claire améliorant le passage des spermatozoïdes.

1.3. Les trompes utérines ou trompes de Fallope :

Elles sont longues d'environ 10 cm, s'implantent chacune d'un côté de l'utérus, entre le corps et le fond. L'extrémité de chaque trompe a des projections en forme de doigts appelés franges. La plus longue d'entre elles est la frange ovarique, étroitement associée à l'ovaire. Les trompes utérines acheminent l'ovule de l'ovaire à l'utérus par péristaltisme et mouvement ciliaire. La fertilisation de l'ovule par le spermatozoïde se produit habituellement dans la trompe et le zygote est propulsé dans l'utérus où il s'implante [3].

1.4. Les ovaires :

Les ovaires sont les gonades féminines (glandes produisant les hormones sexuelles et les ovules). Chacun est attaché à la partie supérieure de l'utérus, et en relation avec les trompes utérines.

Dès la naissance, chaque ovaire possède un stock d'ovocytes (ovules immatures). Quelques milliers qui sont contenus dans de petites structures, appelées les follicules. A la puberté, les ovaires sont fonctionnelles et vont permettre la maturation des follicules. Chaque mois, un seul follicule d'un des deux ovaires deviendra mature et libérera l'ovule et l'expulsera de l'ovaire, il s'agit de l'ovulation. . [3]

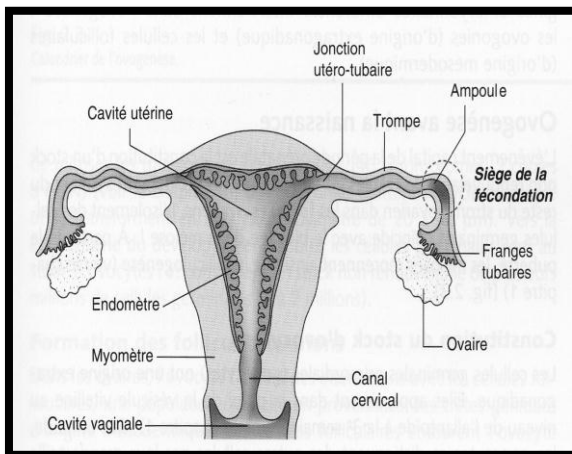


Figure 1 : Appareil génital féminin

Vue de face [6]

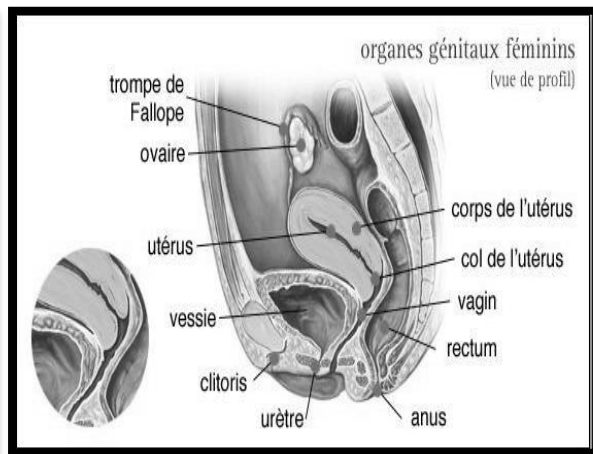


Figure 2 : Appareil génital féminin

(vue de profil) [7].

2. Cycle physiologique de la reproduction ou « cycle menstruel » :

C'est la période qui s'écoule du premier jour des règles au premier jour des règles suivantes. Il s'agit d'une série d'évènements se reproduisant régulièrement, d'une durée moyenne de 28 jours, pendant la période de fertilité qui en moyenne de 36 ans (de la puberté à la ménopause). Le cycle menstruel se décompose en cycle ovarien et utérin qui sont sous la dépendance des hormones sexuelles (les œstrogènes et la progestérone). Ainsi que des hormones hypothalamo-hypophysaire; LH-RH: Luteinizing Hormone- Releasing Hormone (ou Gn-RH: Gonadotropin Releasing Hormone), FSH: Follicle Stimulating Hormone et LH: luteinizing hormone). La régulation de ces cycles se fait grâce à des systèmes de rétrocontrôle négatif ou de rétrocontrôle positif. [7].

2.1. Cycle Ovarien :

2.1.1. Phase menstruelle (1er au 4e jour du cycle menstruel) :

Le premier jour du cycle coïncide avec le début de l'hémorragie menstruelle « règles ». Quand l'ovule n'est pas fertilisé, le corps jaune commence à dégénérer et le taux d'œstrogènes et de progestérone sanguin diminue. A la suite de cette diminution du taux d'hormones ovariennes, la couche fonctionnelle de l'endomètre desquame avec la menstruation. [6] [7]

2.1.2. Phase folliculaire (5e au 14e jour du cycle menstruel) : Folliculogenèse ou croissance folliculaire :

La folliculogenèse se produit à partir d'un stock (la réserve) de follicules mis en place au stade embryonnaire et pendant la vie fœtale. Environ 30 à 40 follicules débutent leur croissance chaque jour chez une femme de 25 ans pour une ovulation par mois. Les follicules primordiaux vont devenir des follicules préantraux constitués de deux compartiments cellulaires (la thèque et la granulosa). Sous l'influence de la FSH, les follicules préantraux différencient leur antrum, et deviennent des petits follicules antraux. A la fin de la phase lutéale, sous l'influence de la FSH hypophysaire, il se fait un recrutement d'une cohorte de petits follicules antraux qui répondent par une augmentation considérable de leur index mitotique et de leur activité aromatasase. Ils sont donc recrutés. Il se produit alors une sécrétion d'estradiol par les follicules qui est faible mais suffisante pour provoquer par rétrocontrôle négatif, une diminution de la FSH. Les follicules antraux vont subir une atresie par apoptose sauf le follicule ovulatoire ou dominant. À partir du 6^e jour, le follicule dominant poursuit seul sa croissance et sécrète des quantités croissantes d'estradiol. Aux 12^e et 13^e jours, le follicule mûr (follicule de De Graaf) sécrète suffisamment d'estradiol pour induire le pic de LH qui déclenche l'ovulation. [6] [7] (Voir figure3).

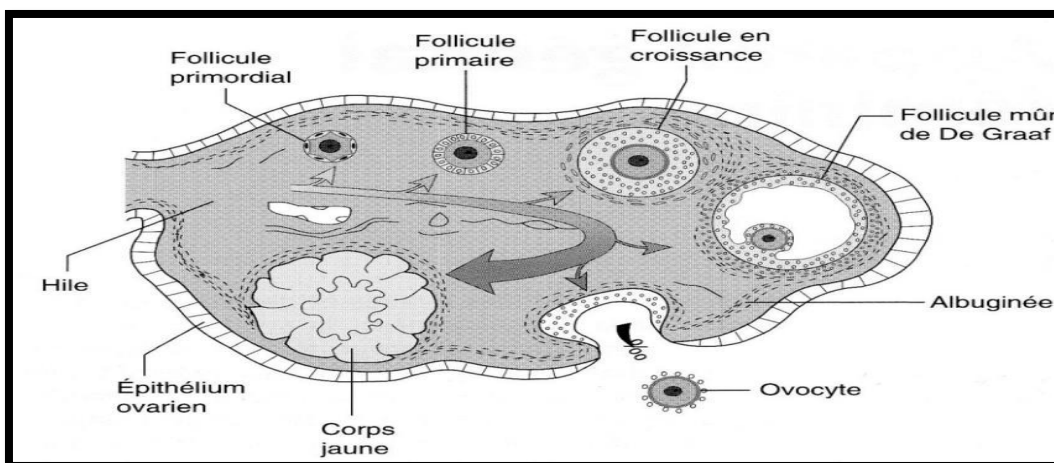


Figure 3 : schéma d'une coupe d'un ovaire montrant les stades de la folliculogenèse [16].

2.1.3. Phase ovulatoire (aux alentours du 14e jour du cycle) :

Le pic de LH précède l'ovulation d'environ 35 à 36 heures, pendant cet intervalle, l'ovocyte va subir une maturation indispensable à la fécondation [7]. L'ovulation correspond à la rupture d'un follicule mur appelé follicule de De Graaf, libérant alors au niveau de l'ampoule de la trompe utérine un ovocyte prêt à être fécondé. L'ovulation a lieu classiquement au 14e jour du cycle, avec des variations inter- et intra-individuelles. L'ovule survit environ 24 heures dans les voies génitales féminines. L'ovulation survient environ 400 fois dans la vie d'une femme [7][8].

2.1.4. Phase lutéale (14e au 18e jour du cycle) :

Durant cette phase, les taux de LH et FSH diminuent, alors que le follicule rompu forme le corps jaune qui sécrète de la progestérone et à un degré moindre, de l'œstradiol et de l'inhibine sous l'influence de la LH. À la suite de la production de ces hormones, ces dernières vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui va se traduire par un blocage de la production de FSH et LH. À la fin de la phase lutéale, le taux d'hormones baisse suffisamment pour induire une remontée progressive du taux de FSH. En l'absence de grossesse, le corps jaune se sclérose. La chute des taux hormonaux entraîne la menstruation et le recrutement de quelques follicules primaires en vue du prochain cycle. Un nouveau cycle peut alors commencer. [7] [8]

2.2. Cycle de l'utérus :

Le caractère cyclique des sécrétions d'œstradiol et de progestérone entraîne des modifications cycliques dans les organes cibles et plus particulièrement dans l'utérus. Sous l'influence de l'œstradiol, l'épithélium glandulaire de l'endocol sécrète un mucus (glair cervical) dont l'abondance et la qualité sont optimales en période pré-ovulatoire. Il est abondant, clair, limpide et filant. La progestérone a l'effet inverse : dès l'ovulation, le mucus cervical coagule et devient inhospitalier. Suite à la menstruation, l'endomètre est mince et inactif comportant des glandes courtes et une vascularisation peu développée. Sous l'influence de l'œstradiol, l'endomètre se régénère et devient prolifératif pendant la phase folliculaire : l'activité mitotique est importante. L'endomètre s'épaissit. Les glandes s'allongent, la vascularisation se développe. Sous l'influence de la progestérone, l'endomètre se prépare à la nidation et devient sécrétoire pendant la phase lutéale. L'activité mitotique est inhibée. Les glandes se chargent de glycogène et deviennent tortueuses. La vascularisation atteint son développement maximal. Entre le 19e et le 23e jour du cycle, l'endomètre est réceptif à la nidation : c'est la fenêtre d'implantation. En l'absence de grossesse, l'effondrement des stéroïdes sexuels provoque une synthèse endométriale de prostaglandine qui déclenche la menstruation [7] (Voir figure4).

3. Hormonologie :

3.1. Les Hormones hypophysaires (les gonadotrophines) et Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire : [7]

Le terme de gonadotrophines désigne trois hormones exerçant un rôle trophique sur les gonades : les gonadotrophines hypophysaires LH et FSH, impliquées dans le contrôle de l'activité ovarienne, et la gonadotrophine chorionique hCG.

La FSH stimule la maturation du follicule ovarien et la sécrétion d'œstrogène par la granulosa. La LH stimule la production de progestérone par le corps jaune et d'androgène par les cellules de la thèque. La hCG, en cas de fécondation, va stimuler et prolonger la durée de vie du corp jaune, dont les sécrétions hormonales en œstrogène et progestérone sont indispensables au maintien et à l'évolution de la grossesse.

La synthèse de LH et FSH se fait dans les mêmes cellules de l'antéhypophyse. La sécrétion des gonadotrophines dans la circulation générale se fait sur un mode pulsatile et est placée sous le double contrôle de la neuro hormone hypothalamique LH-RH et des sécrétions hormonales gonadiques. La LH-RH : est synthétisée dans l'hypothalamus, sécrétée dans les veines du système porte hypothalamo-hypophysaire, véhiculée par ce dernier jusqu'à l'antéhypophyse où il agit sur les cellules gonadotropes par le biais de récepteurs membranaires spécifiques. Sa demi-vie est très courte de l'ordre de quelques minutes. Sa sécrétion pulsatile assure une stimulation intermittente de l'hypophyse. Ce caractère intermittent est fondamental car nécessaire à la synthèse et à la libération des gonadotrophines et au recyclage des récepteurs membranaires à la LH-RH.

La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif global sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'inhibine exerce un rétrocontrôle négatif sélectif sur la sécrétion hypophysaire de FSH. L'action de l'œstradiol est ambivalente et dose-dépendante à faible dose. L'œstradiol inhibe la libération des gonadotrophines. En revanche, lorsque les taux plasmatiques dépassent un certain seuil et s'y maintiennent suffisamment longtemps, le rétrocontrôle devient positif et provoque une libération massive de gonadotrophines.

Cette interaction permanente entre les ovaires et l'axe hypothalamo-hypophysaire est la base de la régulation du cycle menstruel :

- Pendant la phase lutéale, les sécrétions du corps jaune exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, en particulier sur la libération de FSH.
- En fin de cycle, la lutéolyse provoque la levée de ce rétrocontrôle négatif : la sécrétion de FSH augmente et assure le recrutement folliculaire.
- Quelques jours plus tard, en phase folliculaire précoce, la sécrétion d'œstradiol par les follicules en croissance rétablit le rétrocontrôle négatif qui se maintient jusqu'en période pré-ovulatoire.
- Au douzième, treizième jour du cycle, l'ascension des taux plasmatiques d'œstradiol modifie la nature du rétrocontrôle qui devient positif et induit le pic de LH qui déclenche l'ovulation.
- Après la ménopause, l'arrêt de l'activité ovarienne provoque une ascension importante et permanente des taux plasmatiques des gonadotrophines. (**Voir Figure4**)

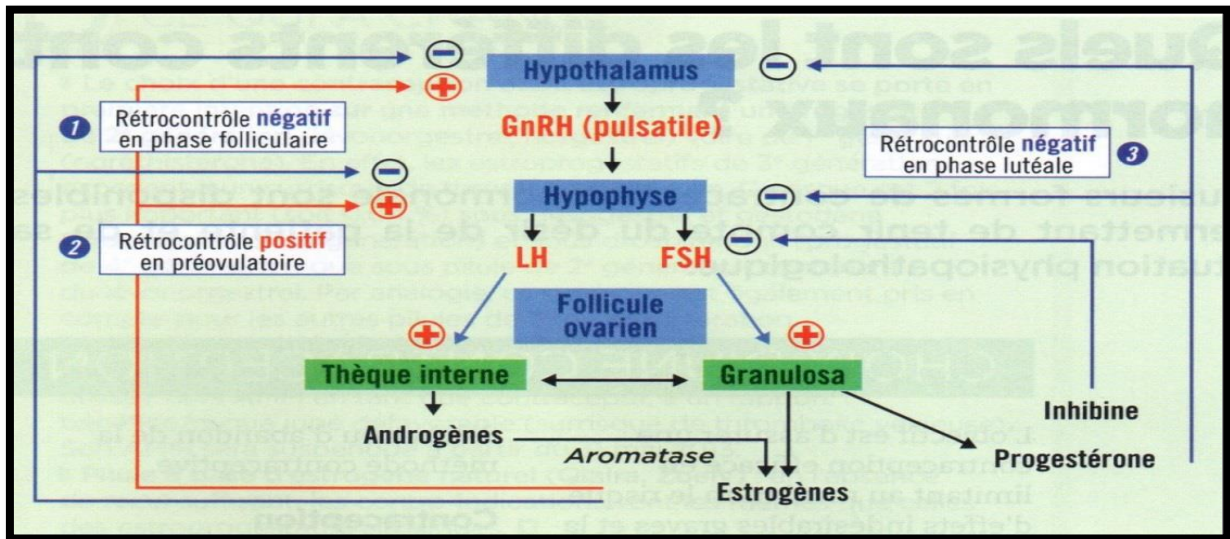


Figure 4 : régulation endocrinienne des fonctions ovariennes [8]

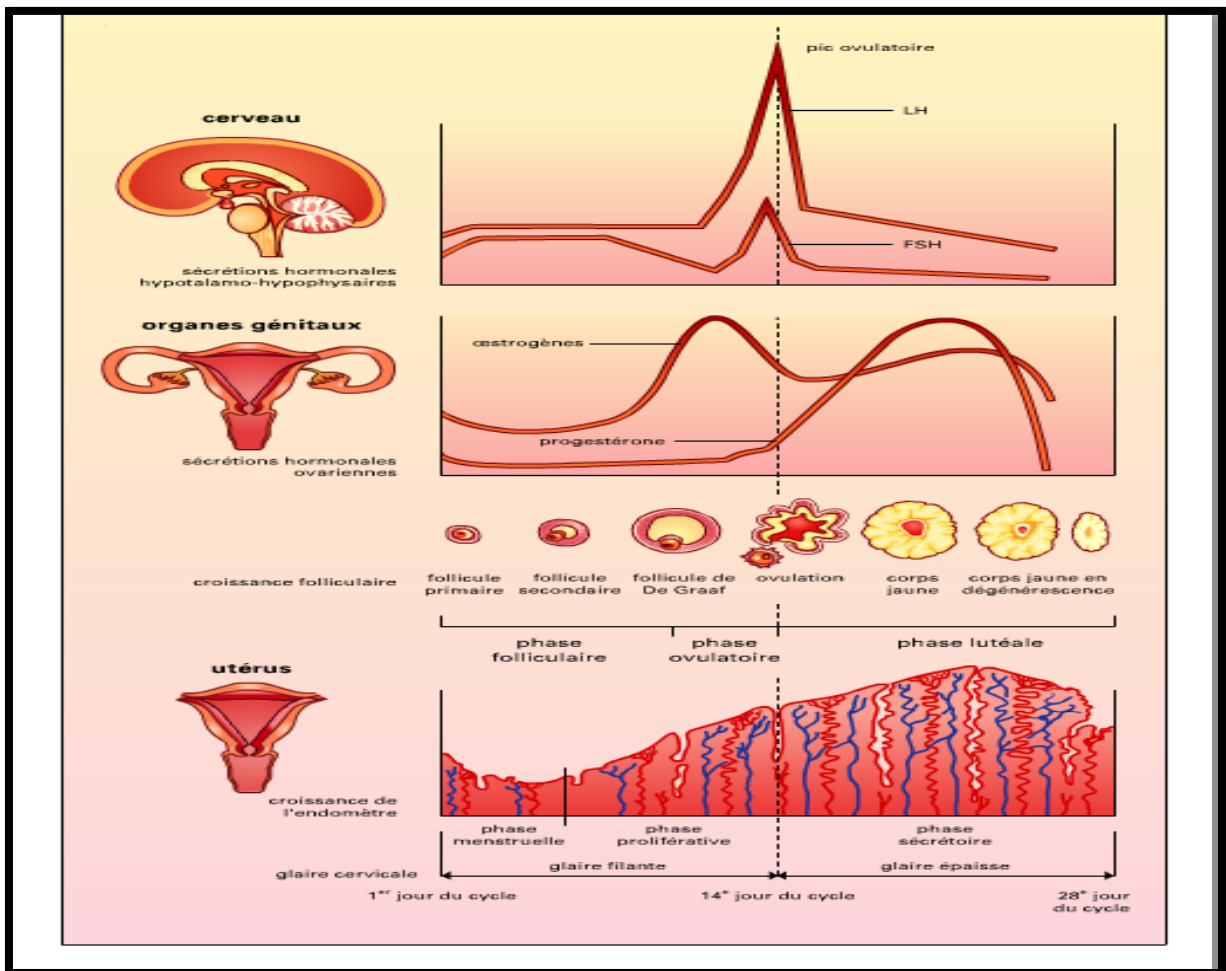


Figure 5 : schéma résumant le cycle ovarien, le cycle de l'utérus, Les hormones hypophysaires, Les hormones ovariennes et rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire [7]

3.2. Les hormones ovariennes :

Nous allons maintenant passer en revue le rôle, ainsi que la synthèse et le métabolisme des œstrogènes, des Progestatifs.

3.2.1. Les œstrogènes :

a. Les œstrogènes naturels :

Dans l'espèce humaine, les œstrogènes naturels circulent sous forme de :

- ✓ 17β-estradiol (E2) qui est synthétisé essentiellement dans les follicules ovariens, dans les cellules de la granulosa. C'est l'oestrogène de référence le plus puissant, Il est synthétisé à partir du cholestérol.
- ✓ œstrone (E1), il est nettement moins actif que l'estradiol.
- ✓ estriol (E3) est le métabolite de l'estradiol et de l'oestrone donc nettement moins actifs que les deux précédents [7].

L'oestrone et l'estriol sont formés dans le foie à partir de l'estradiol, après la ménopause, les œstrogènes sont synthétisés par les cellules stromales du tissu adipeux [7].

Dans le sang, l'œstradiol circule à 97% sous forme liée à des protéines plasmatiques et 3% sous forme libre. Il se lie à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) pour 40% et à l'albumine par une liaison de faible affinité pour 60% [7].

Le catabolisme des œstrogènes a lieu principalement dans le foie. Ils sont excrétés dans la bile et les urines sous forme sulfatée ou glucuronisée. Les oestrogènes effectuent un cycle entéro-hépatique [7].

Les œstrogènes jouent un rôle sur la préparation de l'organisme à la fécondation et la maturation folliculaire; sur la prolifération des glandes de l'endomètre et l'augmentation de la contractilité du myomètre ; la production d'une glaire cervicale propice au passage des spermatozoïdes ; la maturation de l'épithélium vaginal et le développement de la glande mammaire [7].

Les oestrogènes induisent la synthèse des triglycérides et modifient les facteurs de la coagulation. [7]

Ces dernières années ont été mises au point des contraceptions oestroprogestatives comprenant du valérate d'estradiol (E2V), Le valérate d'estradiol est un ester du 17β-estradiol (**Voir figure 6**). Après administration orale, l'E2V est clivé en 17β-estradiol et en acide valérique au niveau de la muqueuse intestinale. Après passage hépatique le 17β-œstradiol obtenu est biologiquement actif. [7]

Les études récentes montrent que L'estradiol, bien que proche de l'estrogène naturel, n'apporte pas d'avantage démontré par rapport à l'éthinylestradiol (référence "Nomegestrol/oestradiol"), Les risques cardiovasculaires de cette "pilule", en particulier thromboemboliques, sont mal connus. Mieux vaut ne pas exposer les femmes à cette "pilule" promue comme plus "naturelle" mais, en réalité, moins éprouvée qu'une association contraceptive de référence par exemple éthinylestradiol + lévonorgestrel. [9]

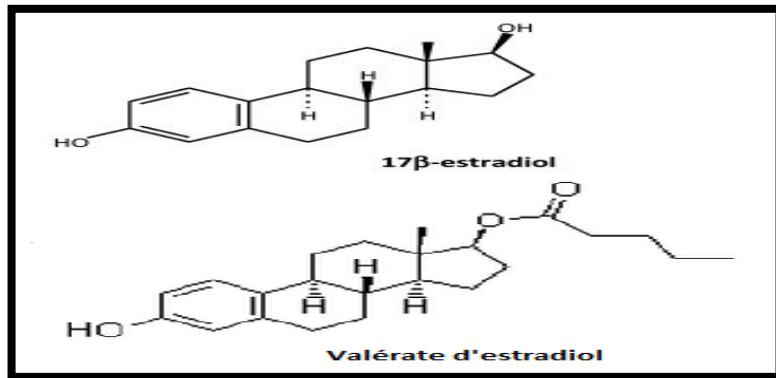


Figure 6 : structure biochimique comparative du 17β-estradiol et du valérate d'estradiol. [7]

b. Les œstrogènes synthétiques :

L'œstrogène le plus utilisé à ce jour dans les pilules oestroprogestatives est l'éthinylestradiol (EE). L'addition d'un groupe éthinyle en position α sur le C17 du 17β-estradiol donne naissance au 17α-éthinylestradiol (**Voir figure 7**).

Le métabolisme de l'EE est similaire à celui des œstrogènes naturels : sulfatation et hydroxylation, cycle entérohépatique et excrétion urinaire. Les effets de l'EE sont indépendants de la voie d'administration (orale, vaginale ou transdermique) et sont liés à la molécule et non à l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, l'impact des oestroprogestatifs par voie orale ou autres est similaire sur les protéines hépatiques et les paramètres de l'hémostase. Les oestroprogestatifs possèdent un effet prothrombotique expliquant l'augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques veineux observés. Les taux de fibrinogène augmentent, ainsi que les facteurs II, VII, IX, X, XII, parallèlement à une baisse de l'antithrombine et du facteur V. Une résistance à la protéine C activée (qui diminue la formation de la thrombine) est aussi retrouvée, renforcée par une diminution de la protéine S (cofacteur nécessaire à l'activation de la protéine C) [7].

L'EE a une activité biologique près de cent fois supérieure au 17β-estradiol naturel, c'est cette puissance biologique qui est responsable des effets indésirables au niveau vasculaire et métabolique [10].

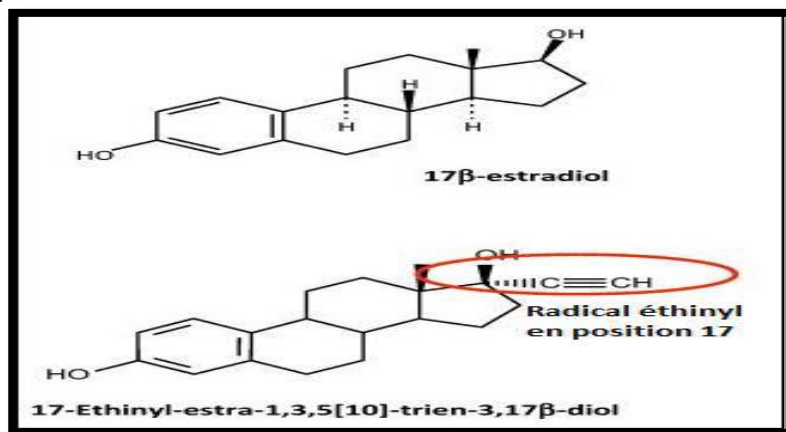


Figure 7 : structure biochimique comparative du 17β-estradiol et de l'éthinylestradiol [7].

3.2.2. Les progestatifs :

La progestérone est produite principalement par le corps jaune ovarien. Les progestatifs utilisés en thérapeutique sont dérivés de la progestérone, de la testostérone ou de la spironolactone. La progestérone a des effets globalement antagonistes à ceux des oestrogènes. Elle permet l'arrêt de la prolifération endométriale, la préparation de l'endomètre à la nidation, la diminution de la contractilité du myomètre facilitant l'implantation éventuelle d'un oeuf, ainsi que l'arrêt de la production de glaire cervicale.) [7][8].

a. La progestérone :

La progestérone naturelle est disponible sous forme micronisée (Utrogestan®, Menaelle®, Estima Gé) ou sous forme d'un isomère bioactif, la dihydroprogestérone (Duphaston®). Ces produits ne sont pas utilisés en contraception, car leur effet antigonadotrope est trop faible. [7][8] (Voir Figure8)

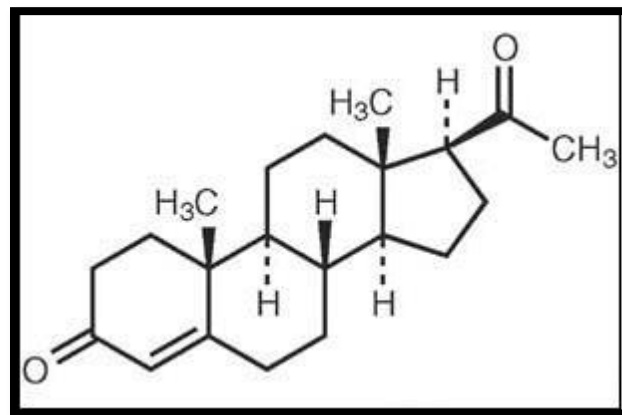


Figure 8 : structure chimique de la progestérone [7].

b. Les progestatifs de synthèse :

• Les progestatifs dérivés de la progestérone :

L'addition d'un groupe hydroxyle en C17 à la progestérone et son acétylation donne naissance au groupe des pregnanes. Ces molécules sont peu nombreuses et sont représentées surtout par l'acétate de cyprotérone (Androcur®), l'acétate de chlormadinone (Lutéran®), la médrogestone (Colprone®). La substitution d'un groupe méthyle en C10 de la progestérone donne naissance aux norpregnanes : promegestone (Surgestone®), acétate de nomégestrol (Lutényl®). Ces molécules possèdent un pouvoir antigonadotrope, mais n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en contraception progestative pure discontinue. [7][8]

• Les progestatifs dérivés de la testostérone : [7][8]

La fixation d'un groupe éthyle en C17 et l'absence du groupe méthyle en C19 de la testostérone confèrent à ces norstéroïdes un pouvoir progestatif puissant, une réduction de leur affinité pour le récepteur aux androgènes et une résistance à la dégradation hépatique.

Le noréthynodrel (ou Noréthistérone) est le premier progestatif dérivé de la testostérone, nommé progestatif de première génération.

La deuxième génération de progestatifs dérivés de la testostérone se subdivise en deux groupes les gonanes et les estranes, dont la molécule mère est la noréthistérone (NET) ou noréthindrone. Les gonanes possèdent un groupement éthyle en C13 à la place d'un méthyle. Ce changement augmente la puissance progestative et le pouvoir androgénique des composés. Les gonanes sont représentés par le norgestrel dont le lévonorgestrel est la forme biologiquement active (progestatifs de deuxième génération).

Les manipulations de la molécule de lévonorgestrel (suppression du groupement cétone en C3 et addition d'un groupe méthyle en C11) donnent le désogestrel, le gestodène et le norgestimate. Ces trois derniers font partie de la classe des progestatifs de troisième génération (**Voir figure 9**)

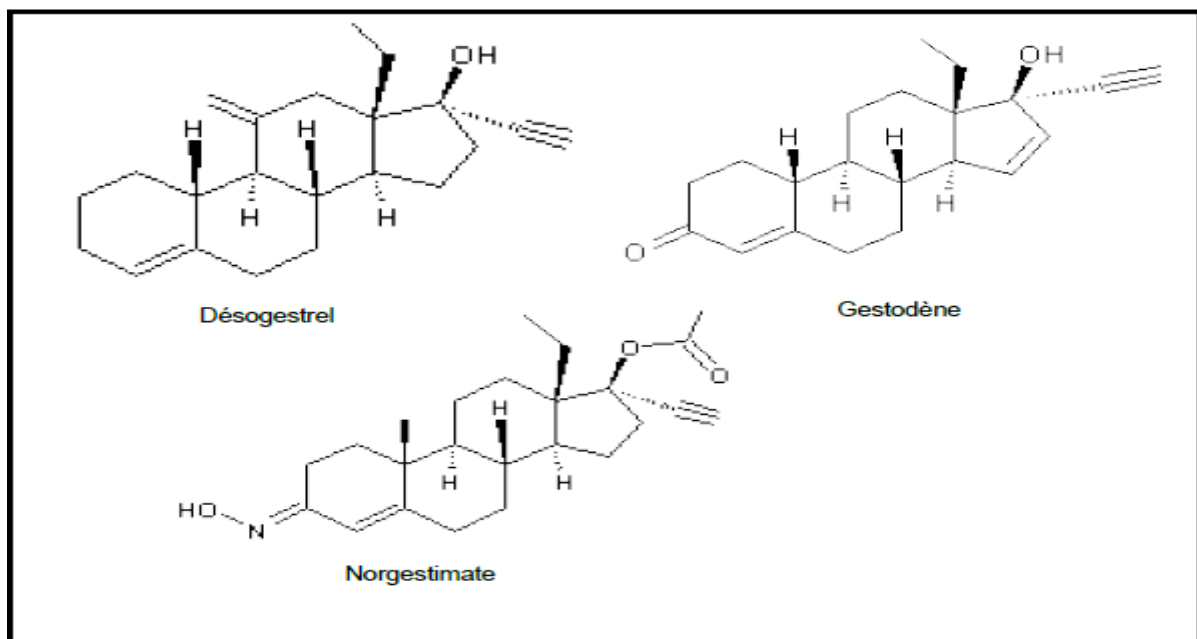


Figure 9 : représentation chimique des progestatifs : Désogestrel, Gestodène, Norgestimate [7].

- **Les nouveaux progestatifs:**

Plusieurs substitutions ont été réalisées avec pour objectif déclaré la réduction des effets secondaire androgéniques. Ces dix dernières années, de nouveaux progestatifs ont été utilisés. Le dienogest est un dérivé du groupe estrane. Cependant il est proche du groupe pregnane car il n'exerce pas d'effet androgénique mais des effets antiandrogéniques [7][8].

La drospirénone fut synthétisée, en utilisant un métabolite de la spironolactone au lieu de passer par la testostérone son effet diurétique réduirait la rétention urinaire ; un effet indésirables synthétique retrouvé avec les progestatifs des générations précédentes. Ces deux progestatifs pourraient être considérés comme des progestatifs de quatrième génération [7][8] (**voir figure 10**).

Cependant, un effet secondaire s'est retrouvé au cœur de cette bataille, les thromboses veineuses liées à ces progestatif qui certes existaient dans les progestatifs dérivés de la testostérone, mais qui se retrouvent largement amplifiés avec ceux de la quatrième génération [12].

La drospirénone expose aussi à un risque accru d'hyperkaliémies et à des interactions médicamenteuses supplémentaires du fait de son effet antiminéralocorticoïde [13].

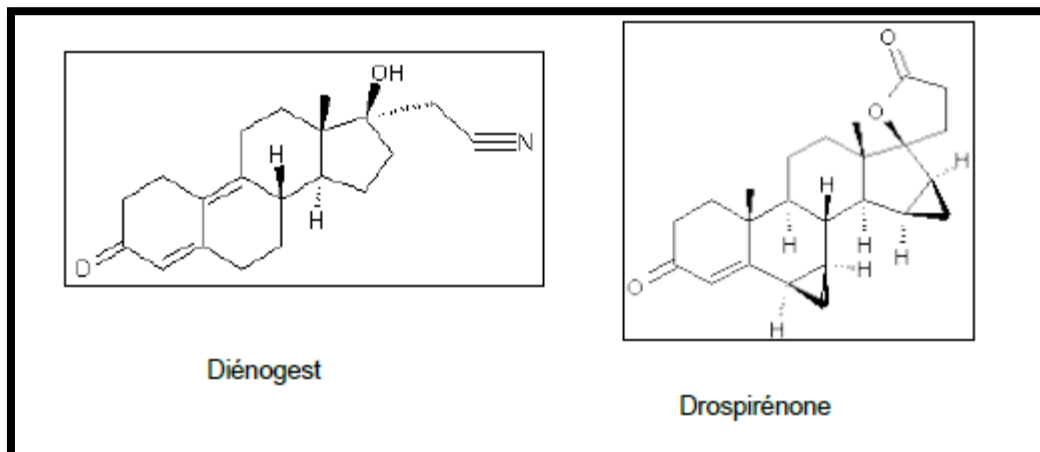


Figure 10 : représentation chimique des progestatifs : DiénoGEST et Drospirénone [7].

c. Métabolisme et cinétique des progestatifs :

Les progestatifs administrés par voie orale sont liés à la SHBG et subissent un effet de premier passage hépatique pouvant moduler la biodisponibilité du produit. De plus, l'association des progestatifs aux oestrogènes modifie la cinétique plasmatique du progestatif en raison de l'augmentation de la SHBG induite par les oestrogènes. D'autres facteurs peuvent modifier la cinétique plasmatique des progestatifs, Par exemple, l'utilisation de médicaments inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme hépatique des progestatifs, et peut augmenter la SHBG et ainsi diminuer l'action du progestatif [7] [8].



Chapitre II : Les Différentes Méthode De Contraception

- Définition de la contraception
- Efficacité des moyens de contraception
- Les différentes méthodes de contraception

1. Définition de la contraception :

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la contraception est définie par : «Utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter » [7].

Autrement dit c'est un ensemble des moyens utilisés pour provoquer une infécondité temporaire chez l'homme ou chez la femme. Les contraceptifs peuvent agir à trois endroits, soit en bloquant l'ovulation, soit en empêchant la rencontre spermatozoïdes ovules, soit enfin en évitant l'implantation de l'œuf [7].

2. Efficacité des moyens de contraception :

2.1. Indice de Pearl :

Il est défini par le rapport du nombre de grossesses accidentelles sur le nombre total de cycles observés par l'ensemble des femmes étudiées rapporté à 1 an.

[Indice de Pearl = nombre de grossesses x 1200/nombre de mois d'utilisation]

Le résultat est exprimé en grossesses pour 100 femmes par an. Ce résultat est compris entre 0 (il n'y a pas eu de grossesses accidentelles chez 100 femmes utilisant la méthode pendant 1 an) et 1200 (toutes les femmes de l'étude ont eu une grossesse accidentelle le 1er mois).

A titre d'exemple, indice de Pearl = 3 signifie que 3 femmes sur 100 utilisant la méthode contraceptive analysée pendant 1 an ont été enceintes dans l'année [7].

Le tableau I compare l'efficacité pratique avec l'indice de Pearl des méthodes contraceptives les plus communément utilisées.

Méthode	Indice de Pearl	Efficacité pratique
Oestroprogestatifs (pilule)	0,1	6 à 8
Progestatifs (pilule)	0,5	6 à 8
Dispositif intra-utérin	0,6	0,8
Préservatifs masculins	3	14
Spermicides	6	26
Diaphragme et spermicides	6	20
Cape cervicale	9 à 26	20 à 40
Méthodes naturelles	1 à 9	20
Implants	0,1	0,1

Tableau I : l'indice de Pearl et l'efficacité pratique des contraceptifs. [7]

L'efficacité pratique est calculée sur l'ensemble de l'échantillon y compris les couples n'ayant pas respectés la méthode (usage incorrect du préservatif, oubli de la prise de la pilule contraceptive...). C'est ce qui explique qu'il y ait un écart significatif entre l'indice de Pearl (efficacité théorique) et l'efficacité pratique. Ainsi, pour les préservatifs masculins, l'indice de Pearl – autrement dit, la proportion de grossesses non désirées n'est que de 3 % en cas d'utilisation parfaite, et peut atteindre 14 % en cas d'utilisation mal maîtrisée ! [7].

2.2. La méthode de la life-table (table de survie)

Cette méthode permet de calculer le taux de grossesse sur une période de temps déterminée. On peut ainsi construire un taux d'échec cumulatif montrant le nombre de femmes tombant accidentellement enceintes pendant un temps donné (habituellement 12 mois).

Les résultats sont exprimés en taux de grossesse pour 100 femmes après n mois-années d'observation [7].

3. Les différentes méthodes de contraception:

3.1. Les méthodes naturelles :

Ce sont toutes les méthodes qui visent à identifier la période de l'ovulation de manière à s'abstenir d'avoir des rapports sexuels féconds à ce moment-là [11]. Ces méthodes présentent l'avantage d'être totalement gratuites, et de ne pas avoir de contre Indication, mais leur efficacité est très variable, elles s'adressent à des femmes connaissant bien leur cycle, ayant des règles régulières, maîtrisant bien l'utilisation de la méthode, et qui sont prêtes à accepter le risque d'une grossesse non prévue compte tenu du taux d'échec élevé, sinon préférer une autre méthode. En période de péri ménopause, marquée par l'irrégularité des cycles, ces méthodes sont moins faciles d'utilisation. Ces méthodes ne protègent pas contre les IST [11] [12].

3.1.1. Méthode du calendrier ou méthode « Ogino-Knaus » :

Cette méthode est la première à avoir été mise au point et la plus largement diffusée. La méthode Ogino du nom du chirurgien japonais qui la proposa, consiste pour une femme dont le cycle est régulier, à éviter des rapports sexuels non protégés pendant les jours « fertiles » qui précèdent ou suivent l'ovulation; sans oublier que l'ovule peut être fécondé un jour après l'ovulation et que les spermatozoïdes survivent 24 à 120 heures. Son emploi correct implique des calculs numériques basés sur la durée des cycles précédents pour prédire le premier et le dernier jour de la phase fertile des cycles à venir. C'est la moins efficace de toutes les techniques prévisionnelles car l'ovulation est imprévisible et peut se produire à n'importe quel moment, même chez les femmes qui ont un cycle « régulier ». Il existe des aide-mémoire pour les adeptes de la méthode du calendrier comme par exemple le « collier du cycle » [7] [8] [15] (voir figure 11)

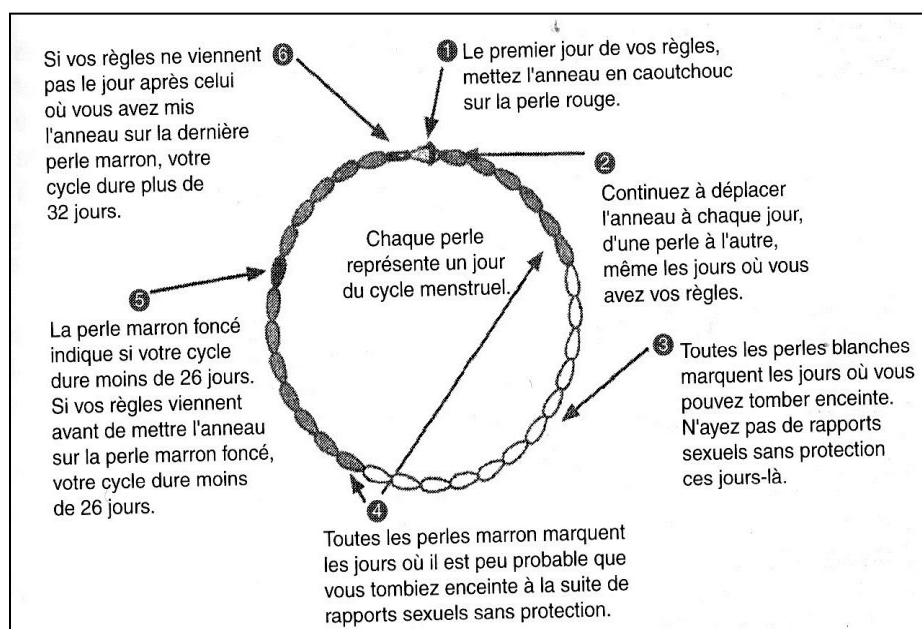


Figure 11 : photo et mode d'emploi du « collier du cycle » [7]

3.1.2. Méthode de la glaire cervicale ou « méthode de Billings » :

Au cours du cycle menstruel, la femme observe des modifications de la consistance de la glaire cervicale ; à l'approche de l'ovulation. Les sécrétions du col de l'utérus se modifient ; elles deviennent plus abondantes, plus fluides, et provoquent un écoulement vaginal caractéristique, il s'agit de la glaire fertile (oestrogénique). Pour apprécier la consistance de la glaire cervicale, la femme doit introduire deux doigts dans le vagin puis les écarter pour déterminer la filasse. Les couples doivent éviter tout rapport sexuel en présence de glaire fertile jusqu'au troisième jour après que son apparition a cessé. Toutefois beaucoup de paramètres peuvent modifier la glaire et sa consistance : le désir sexuel, les infections vaginales, le sperme... [7]

3.1.3. La méthode des températures :

La température habituelle de la femme s'élève de 0,2 à 0,4°C (par exemple de 36,7°C à 37,1°C) après l'ovulation, ceci est dû à la progestérone. L'ovocyte vit seulement 24 heures, donc les rapports sexuels non protégés qui ont lieu plus de trois jours après l'élévation de température ne peuvent, en principe, pas entraîner de grossesse. Toutefois, si l'on a eu un rapport sexuel non protégé les jours qui précèdent l'ovulation. Les spermatozoïdes qui vivent jusqu'à cinq jours dans l'appareil génital de la femme, peuvent féconder l'ovocyte. Autrement dit, le couple doit s'abstenir de tout rapport sexuel depuis le premier jour des règles jusqu'au troisième jour consécutif inclus de température élevée.

Pour déterminer la date de l'ovulation, il faut prendre sa température tous les matins à la même heure au lit avant de se lever et noter les résultats sur une courbe, cependant un simple rhume peut faire monter la température... [7]

3.1.4. Le système avec appareillage :

Ce sont des autotests, qui correspondent à l'association de deux méthodes. La date des règles des mois précédents est entrée dans le lecteur, qui calcule la période probable d'ovulation. À l'approche de cette date, un test urinaire de dosage des hormones dans les urines permet de déterminer les jours d'abstinence. Citons l'exemple du système Persona commercialisé en France en 2000, qui permet de mesurer dans les urines la quantité d'hormones fabriquées par l'ovaire et d'en déduire si la journée est « sûre » ou « à risque » (appareil entre 75 et 90 € sans compter l'achat des bandelettes réactives.) ; ce qui en fait une méthode onéreuse non disponible encore en Algérie [7] [8].

3.1.5. Le coït interrompu ou « retrait » :

Une des méthodes les plus anciennes qui consiste pour l'homme à retirer son pénis du vagin de sa partenaire sexuelle avant l'éjaculation c'est-à-dire une éjaculation hors du vagin. Le pré-éjaculat peut cependant contenir des spermatozoïdes ce qui expose aux échecs de contraception. En outre, Cette méthode présente plusieurs inconvénients physiologiques et psychologiques. Pour la femme, le retrait demande une très grande confiance en son partenaire sexuel. Pour l'homme, ça nécessite une excellente connaissance des signes du moment de l'éjaculation (qui est réflexe, donc impossible à contrôler) [7] [8].

3.1.6. L'allaitement maternel :

Avant la naissance et jusqu'à trois à quatre jours après la naissance, les seins présentent un écoulement de colostrum, liquide épais contenant des protéines. Ensuite la sécrétion du lait commence, toujours sous l'effet de la prolactine. Ce qui entretient la Sécrétion de prolactine et la production de lait, c'est la succion du mamelon par le nouveau-né. Or, une sécrétion importante de prolactine a aussi pour effet de bloquer l'ovulation. L'ovulation est donc physiologiquement supprimée pendant l'allaitement maternel (**voir figure 12**).

L'allaitement est donc une contraception très efficace, sous trois conditions :

- ✓ le nourrisson est exclusivement nourri au sein (jusqu'à cinq ou six fois par jour) ; la prise d'un biberon doit rester exceptionnelle ; si la fréquence de la succion diminue, la sécrétion de prolactine diminue aussi, et l'ovulation peut de nouveau se produire ;
- ✓ le nourrisson a moins de six mois : au-delà de six mois, allaitement ou pas, une nouvelle ovulation peut se produire ;
- ✓ la femme n'a pas eu de règles depuis l'accouchement ; l'apparition de règles franches traduit, en effet, la reprise des ovulations.

Lorsque ces trois conditions sont remplies, l'effet contraceptif de l'allaitement est de 98%. Ces conditions sont très difficiles à réunir en pratique, on conseille systématiquement l'association d'un moyen de contraception à l'allaitement afin de garantir l'efficacité Contraceptive [7][8].

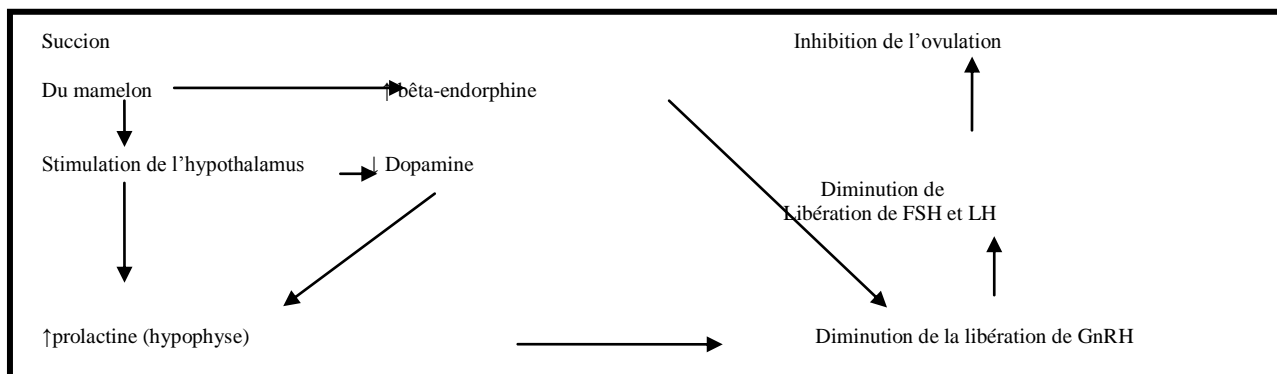


Figure 12 : Mécanisme d'inhibition de l'ovulation par la lactation [16].

3.2. Les méthodes « barrières » :

Ce sont les méthodes qui vont, par une action mécanique empêcher la fécondation. Ils regroupent : les préservatifs masculins et féminins ; les crèmes, ovules et éponges spermicides qui peuvent être utilisés seuls ou associés aux autres méthodes barrières ; les diaphragmes et capes cervicales [7].

Leur principe consiste à empêcher le passage des spermatozoïdes dans l'utérus, et /ou à les détruire dans le vagin [7].

L'efficacité de ces méthodes est très variables, liée à une bonne compréhension et à une utilisation régulière [17].

3.2.1. Le préservatif masculin :

Les préservatifs masculins sont disponibles et en vente libre en Algérie.

Il comporte un risque d'échec contraceptif élevé, en effet il a un indice de Pearl à 3% avec une utilisation rigoureuse, et en utilisation courante cet indice atteint 14% [18].

C'est un dispositif souple à usage unique formé de gaines cylindriques minces, avec une extrémité fermée, en latex ou en polyuréthane, la partie ouverte se termine par un bourrelet facilitant le déroulement et permettant de repérer le sens. Le préservatif recouvre le pénis en érection empêchant ainsi le sperme d'atteindre le vagin [19].

Le préservatif masculin est la seule méthode avec le préservatif féminin qui ait fait preuve de son efficacité dans la prévention de la transmission des infections sexuellement transmissibles (IST), ainsi il protège de la gonococcie, des infections à *Chlamydiae* et à trichomonas, ainsi que la syphilis. Il protège aussi contre les infections virales : Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), hépatites, herpès, condylomes [7].

3.2.2. Le préservatif féminin :

C'est un mode de contraception assez récent.

Le préservatif féminin est en polyuréthane, Il a la forme d'un cylindre doté d'un anneau à chaque extrémité, l'anneau interne qui se place au fond du vagin est fermée et amovible facilitant l'introduction, de l'autre coté l'anneau ouvert est flexible et plus grand, de façon a rester à l'extérieur du vagin et à recouvrir les organes génitaux externes. Il peut être mis en place jusqu'à huit heures avant le rapport. Une allergie au polyuréthane contre indique la méthode [20] [21].

3.2.3. Les spermicides :

Ils sont disponibles en vente libre dans les officines algériennes.

Les spermicides sont des substances qui, comme leur nom l'indique, inactivent ou détruisent les spermatozoïdes [7].

Les principes actifs qui confèrent à un produit son pouvoir spermicide peuvent être :

- ✓ Soit des agents surfactifs qui agissent en abaissant la tension superficielle des spermatozoïdes, les tuant par déséquilibre osmotique.
- ✓ soit des agents bactéricides, comme l'acétate de phénylmercure ou les dérivés de la quinine, ou les composés quaternaires (ils agissent en se combinant avec les liaisons soufre et hydrogène à l'intérieur des spermatozoïdes bouleversant ainsi leur métabolisme.)
- ✓ soit, enfin, des agents fortement acides, tels que l'acide lactique, l'acide tartrique ou de l'acide citrique [7][8].

Les différentes formes sont des ovules, mini ovules, tampons ou éponges vaginales et crèmes (Voir figure 13)



Figure 13 : Eponge vaginale, ovules et crème en canule [7].

3.2.4. Le diaphragme :

Un moyen de contraception non disponible en Algérie

C'est un dôme de latex ou en silicone de 50 à 90mm semi rigide, il se place au fond du vagin avant le rapport et qui obstrue l'orifice cervical externe. Le bord est entouré d'un ressort ou de lames métalliques permettant la déformation pour l'insertion (**Voir figure 14**). L'utilisation conjointe d'un spermicide est obligatoire [22]

Ce dispositif empêche les spermatozoïdes de passer, de plus le spermicide appliqué renforce son action contraceptive.



Figure 14 : Diaphragme Milex® [7].

3.2.5. La cape cervicale :

Encore une méthode barrière non disponible en Algérie.

C'est une cupule ou dôme en silicone ou en latex qui se place dans le fond du vagin, elle s'adapte bien au col par un phénomène de succion. Certains dispositifs possèdent une anse pour faciliter le retrait Elle doit être enduite de spermicides [20] (**Voir figure 15**).

La cape empêche le passage des spermatozoïdes et le spermicide les tue.

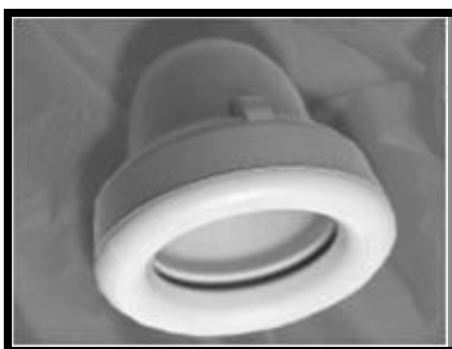


Figure 15 : Cape cervicale [8].

3.3. Le Dispositif Intra-utérin (DIU) :

Il existe plusieurs types de dispositifs intra-utérins dont la forme et la taille sont adaptées à celle de l'utérus. Deux classes de DIU sont disponibles sur le marché algérien:

- ✓ Les DIU au cuivre.
- ✓ Les DIU délivrant un progestatif (Mirena).

3.3.1. Le dispositif intra-utérin au cuivre :

Ce type de dispositif intra-utérin, appelé aussi stérilet mais c'est un terme impropre qui devrait être abandonné car il ne rend pas stérile. Il est inséré dans la cavité utérine et assure une contraception à long terme réversible. Un DIU au cuivre se compose d'un support en plastique radio opaque, à bras latéraux flexibles, autour duquel s'enroule un fil de cuivre. Un fil de nylon attaché au support permet le contrôle de la présence du dispositif et le retrait. Plusieurs tailles sont disponibles afin de s'adapter à la hauteur de la cavité utérine. (Voir figure 16). La durée maximale d'efficacité varie de 4 à 10 ans en fonction des dispositifs [18].

Le mode d'action principal du DIU au cuivre est un effet cytotoxique du cuivre sur les gamètes à l'origine d'une altération des spermatozoïdes, entraînant ainsi une inhibition de la fécondation. Le DIU agit également en provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé [18].

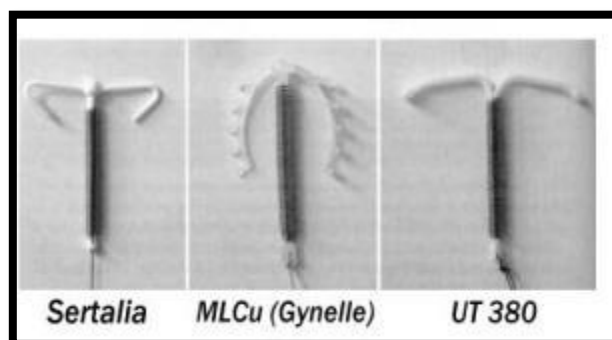


Figure 16 : Exemples de DIU au cuivre [7].

3.3.2. Le dispositif intra-utérin hormonal :

Un seul dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est actuellement disponible (**Mirena®**), base de Lévonorgestrel 52 mg (20µg/24h). Ce dispositif est inséré dans la cavité utérine et assure une contraception à long terme réversible [18] et il est disponible en Algérie.

Il est constitué d'un corps en « T » (voir figure 17) en polyéthylène et sulfate de baryum avec un réservoir contenant 52 mg de lévonorgestrel, progestatif de 2^e génération. Cette structure permet la libération de 20 µg de lévonorgestrel par 24 heures au niveau de la cavité utérine pendant 5 ans [11].

Le mécanisme d'action de Mirena® repose principalement sur les modifications suivantes :

- ✓ Effet anti-nidatoire par atrophie endométriale.
- ✓ Modification de la glaire cervicale empêchant l'ascension des spermatozoïdes.



Figure 17 : Le DIU au Lévonorgestrel Mirena® [7].

3.4. La contraception oestroprogestative :

3.4.1. Contraception oestroprogestative orale COEP « la pilule » :

Elle fera l'objet d'un chapitre a part entière.

3.4.2. Contraception oestroprogestative Non orale :

Il existe une alternative à la prise quotidienne de la pilule oestroprogestative, c'est l'anneau vaginal contraceptif et le dispositif transdermique contraceptif (patch).

a. Le dispositif transdermique contraceptif (patch) :

Une seule spécialité contraceptive oestroprogestative transdermique (Patch) est actuellement disponible sur le marché mondial: EVRA® [18] .non commercialisée en Algérie.

Il mesure 4,5 cm sur 4,5 cm (**Voir figure 18**) et contient 6mg de Norelgestromine (principal métabolite du Norgestrel ; progestatif de deuxième génération) ; Il délivre en moyenne 20µg d'œstrogène et 150 µg de progestatif par jour [23]

Le mécanisme d'Action est identique à celui d'une pilule oestroprogestative.

Le premier patch est posé le premier jour des règles, un patch est collé par semaine pendant trois semaines consécutives suivi d'une semaine sans patch, il peut être également mis en place plus tard : dans ce cas une méthode contraceptive complémentaire sera conseillée (préservatif) pendant les 7 jours suivants.

Il faut le coller sur une peau propre, sèche et non lésée, sans poils. Différents sites d'application sont possibles : les fesses, l'Abdomen, la face externe du bras, la partie supérieure du thorax, mais pas les seins (**Voir figure 19**). Il faut changer du site chaque fois pour éviter toute irritation potentielle, et éviter une zone de frottements [19].



Figure 18 : Présentation du patch contraceptif Evra®.



Figure 19 : Les différents endroits où on peut appliquer le patch contraceptif Evra®.

b. L'anneau vaginal contraceptif :

Un seul anneau contraceptif oestroprogestatif est actuellement disponible sur le marché mondial: Nuvaring ® [18], non disponible en Algérie.

Il s'agit d'un anneau en plastique souple, placé dans le vagin, qui délivre une dose continue d'oestroprogestatif par voie muqueuse transvaginales. L'absorption vaginale permet le passage immédiat des hormones dans la circulation sanguine en évitant le premier passage hépatique. Le but est de permettre une meilleure observance et tolérance métabolique et d'éviter les intolérances digestives des contraceptifs oraux [24].

Ce dispositif contient 2,7 mg d'EE et 11,7 mg d'étonogestrel (Métabolite actif du désogestrel (progestatif de 3ème génération). Il libère respectivement 15µg et 120µg par jour de composés actifs pendant trois semaines. [20]

L'inhibition de l'ovulation est comparable à celle provoquée par la prise d'une pilule contenant 30µg d'EE associé à 150µg de désogestrel. Une Atrophie de l'endomètre et une altération de la glaire cervicale font également partie du mécanisme d'action de ce dispositif.[20]

IL ne faut pas confondre entre l'anneau vaginal et le diaphragme. L'anneau vaginal n'est pas une contraception locale mais une contraception hormonale. [24]

3.5. La contraception progestative :

3.5.1. La Contraception progestative orale :

Fera l'objet d'un chapitre a part entière

3.5.2. La Contraception progestative Non orale :

a. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel :

Nous l'avons développé dans la partie Dispositif Intra-utérin hormonal (**page 21**).

b. L'implant contraceptif :

Une seule spécialité contraceptive progestative sous cutané est actuellement disponible Nexplanon® sur le marché mondial [18]. Elle est disponible en Algérie.

Il constitue l'un des contraceptifs les plus sûres avec un indice de Pearl 0,1 [11].

C'est un bâtonnet, 4cm de long et 2mm de diamètre. Composé d'un noyau et d'une membrane (**voir figure20**). Le noyau contient des cristaux d'étonogestrel ; le métabolite actif du désogestrel (progestatif de 3^{ème} génération), la membrane est formée d'éthylène d'acétate de vinyle permettant la libération contrôlée des 68 mg d'étonogestrel : Avec une libération quotidienne comprise entre 25 et 70µg/J. [25]

L'effet contraceptif de NEXPLANON® est principalement dû à une inhibition de l'ovulation, cette inhibition est quasi constante. Cette spécialité agit aussi en modifiant la glaire cervicale, ce qui gêne le passage des spermatozoïdes. Il n'y a pas d'atrophie de l'endomètre mais l'épaisseur serait plus faible. [23]

Ce dispositif est implanté en sous cutané sur la face interne du bras non dominant dans le sillon séparant le biceps du triceps. Il est mis en place entre le premier et le cinquième jour du cycle pour une action qui va durer trois ans. [23]



Figure 20: L'implant contraceptif : le Nexplanon® [7].

c. La contraception hormonale progestative injectable :

Une seule spécialité contraceptive injectable est actuellement disponible sur le marché mondial : Dépo-provéra® qui contient de l'Acétate de médroxy progestérone (150 mg). Un dérivé de la 17 -hydroxyprogestérone [20]. Non disponible en Algérie.

Les progestatifs injectables sont considérés comme très efficace [18].

Le mécanisme d'action est principalement un blocage de l'ovulation, mais aussi une modification de la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes et une atrophie de l'endomètre le rendant impropre à la nidation. [19][20]

La première injection a lieu entre le premier et le cinquième jour du cycle 150 mg d'Acétate de médroxyprogestérone sont réinjectés tous les trois mois en intramusculaire(IM) [19]. [20]

Cette spécialité est indiquée comme méthode contraceptive de longue durée d'Action dans le cas où il est impossible d'utiliser un autre moyen de contraception, et leur utilisation doit être limitée dans le temps compte tenu des risques potentiels, notamment la thrombose veineuse, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO), prise de poids [26].

3.6. La stérilisation à visée contraceptive :

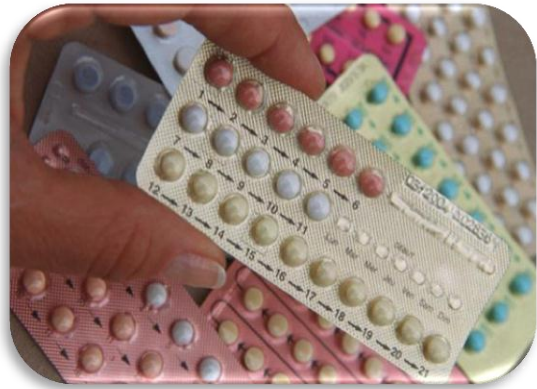
Il existe des indications médicales telles que les états pathologiques pour lesquelles une grossesse aggraverait la pathologie ou mettrait en danger la vie de la femme.

La stérilisation à visée contraceptive doit être considérée comme définitive : les réparations chirurgicales, le plus souvent, ne rétablissent pas complètement la fécondité, et entraînent parfois des complications (grossesses extra-utérines, en particulier) [7].

Chez l'Homme : La vasectomie est un geste chirurgical simple visant à sectionner une portion de chacun des deux canaux déférent. Le risque d'échec est estimé à 0,5-2 % [11].

Chez la Femme : deux méthodes existent :

- ✓ Les trompes peuvent être ligaturées et sectionnées, bloquées mécaniquement par des anneaux de silicone ou de caoutchouc (anneaux de Yoon), ou de clips (Filshie ou Hulka-Clemens) ou coagulées à l'aide d'un courant électrique.
- ✓ Essure® : c'est un système mécanique occlusif ou micro implant entraîne une croissance du tissu conjonctif, bloque la trompe de Fallope définitivement. Une fibrose occlusive apparaît en 3 mois. [27] [28]



Chapitre III : La Contraception Hormonale Orale « La Pilule »

- La Contraception orale Oestroprogestative (COEP)
- La Contraception Orale progestative
- La Contraception Orale D'Urgence
- Les Contraceptifs hormonaux oraux disponibles en Algérie

1. La Contraception orale Oestroprogestative (COEP) :

Les pilules estroprogestatives sont des contraceptifs oraux combinés constituées d'un progestatif et d'un œstrogène. Ce sont les contraceptifs les plus prescrits en l'absence d'antécédents contre indiquant.

1.1. Composition et présentation :

Les pilules oestroprogestatives sont composées de :

✓ **Un œstrogène :**

L'EE est le seul œstrogène de synthèse utilisé. Depuis peu, il existe des pilules à l'œstrogène naturel, dont la première pilule en schéma monophasique a été commercialisée en décembre 2011 [29].

En fonction de la concentration en EE, sont définies :

- Les pilules normodosées : 50 microgrammes d'EE.
- Les pilules microdosées : <50 µg (35, 30, 20 jusqu'à 15 µg) d'EE.

Les doses d'EE ont été progressivement réduites afin d'améliorer la tolérance des pilules et pour diminuer le risque d'accidents thromboemboliques, il n'y a pas de différences d'efficacité entre les différentes pilules minidosées. Actuellement les pilules dites normodosées ne sont pratiquement plus prescrites [24].

En fonction de la dose de délivrance des deux hormones au cours de la plaquette, sont définies :

- Les pilules monophasiques : Les COEP dits monophasiques contiennent des comprimés dont le dosage d'œstrogène et de progestatif est toujours le même ; ils sont tous de la même couleur (exemple : Minidril®).
- Les pilules biphasiques : Dans les COEP dits biphasiques, les sept premiers comprimés ne contiennent pas la même dose d'hormones que les quatorze suivants. Les deux séries de comprimés sont de couleurs différentes (exemple : Adépal®).
- Les pilules triphasiques : Dans les COEP dits triphasiques, les comprimés ont trois dosages différents et les plaquettes contiennent des comprimés de trois couleurs (exemple : Triella®, Triafémi®) [7].

Les pilules bi et triphasiques sont promues comme permettant de contrôler les cycles mieux que les associations monophasiques et de diminuer les saignements irréguliers et les aménorrhées. Mais dans les essais cliniques, il n'est pas apparu de différence tangible entre ces différentes associations [30].

Il existe une pilule estroprogestative quadriphasique (Qlaira), avec un œstrogène Naturel : le valérate d'œstradiol [24].

Les plaquettes peuvent être composées de 21 comprimés actifs et avec 7 jours d'arrêt. Mais aussi, elles peuvent être continues avec 28 comprimés dont 21 sont actifs et les 7 derniers comprimés sont des placebo. Il peut aussi y avoir des plaquettes à 28 comprimés avec 24 comprimés actifs et 4 placebo. Enfin la plaquette de 28 comprimés dont 26 comprimés actifs et 2 comprimés placebo [7].

Il n'y a pas d'avantage démontré à préférer un rythme de prise de l'association estroprogestative de 24 jours sur 28 jours par rapport à un rythme de 21 jours sur 28 jours. [30]

✓ **Un progestatif de synthèse :**

[19] [20] [23] [31] [32]

Selon le type de progestatif, On classe les pilules estroprogestatives en différentes générations :

- Pilule de 1^{ère} génération : 30 à 50 µg d'EE avec Noréthistérone (Triella®).
- Pilule de 2^{ème} génération : 30 à 50 µg d'EE avec norgestrel ou lévonorgestrel (Stédiril®, Adepal®, Minidril®, ...).
- Pilule de 3^{ème} génération : 15 à 35 µg d'EE avec désogestrel ou gestodène ou norgestimate. (Melliane®, Marvelon 30®, Mercilon®....)

Le but des recherches a été de renforcer le blocage de l'axe gonadotrope en vue d'augmenter l'activité anticonceptionnelle tout en ayant une activité androgénique la plus faible possible. Les premiers progestatifs dits de 1^{ère} génération étaient mal tolérés en raison d'effets androgéniques importants (Acné, hirsutisme), il a été développé ensuite des progestatifs de 2^{ème} génération puis des progestatifs de 3^{ème} génération, ces derniers ont un effet anti-gonadotrope plus puissant pour des doses plus réduites, et une atténuation voire disparition de l'effet androgénique et un impact lipidique moindre.

- Pilule de quatrième génération : D'autres substances utilisées comme progestatifs présentent certaines particularités un effet antiminéralocorticoïde pour la drospirénone, un dérivé de la spironolactone (Aldactone^o ou autre) ; un effet antiandrogène pour la cyprotérone (Jasmine®, Jasminelle®, Minerva®).

Tous les derniers COEP font également partie de cette catégorie mais contiennent un Estrogène différent qui est l'estradiol et en tant que progestatif du diénogest (Qlaira®) ou du nomégestrel (Zoely®).

Les pilules oestroprogestative peuvent se prendre :

- De manière associée : Lorsque les comprimés contiennent tous une part estrogénique et une part progestative.
- Selon un mode séquentielle : Lorsque certains comprimés renferment seulement un estrogène alors que d'autres contiennent l'association Estroprogestative.

L'efficacité des différents types des COEP est du même ordre. [18]

1.2. Efficacité :

L'efficacité de la pilule est très grande car elle est supérieure à 99,71 %. C'est-à-dire que moins d'1 % des femmes utilisant ce moyen de contraception de façon parfaite connaissent une grossesse au cours de leur première année d'utilisation. Toutefois, cette efficacité peut être compromise par les oublis (plus ou moins graves selon le type de pilule), les vomissements et les diarrhées qui conduisent à l'arrêter, et par l'interaction avec certains médicaments. Les erreurs d'utilisation font que l'efficacité de ce moyen de contraception en utilisation courante est de 91%. C'est-à-dire que si l'on prend en compte les problèmes divers d'utilisation qui peuvent diminuer l'efficacité du moyen de contraception, 9% des femmes qui utilisent ce moyen de contraception connaissent une grossesse au cours de la première année d'utilisation [7].

1.3. Le Mode D'Action : [18] [19][20]

L'efficacité contraceptive des COEP résulte de trois actions complémentaires :

1/Inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

C'est l'Action principale :

- Le progestatif bloque l'ovulation en inhibant le pic de LH, et il a une action antigonadotrope en inhibant la libération pulsatile de GnRH.
- L'Ethinyl estradiol : responsable de l'absence de développement folliculaire par inhibition de la libération de FSH par l'hypophyse. Les œstrogènes ne modifient pas la fréquence du générateur pulsatile hypothalamique.

Les pilules faiblement dosés en EE (moins de 50 µg), n'inhibent pas complètement l'axe hypothalamo-hypophysaire, la FSH remonterait un peu vers le 5^{ème} jour de l'intervalle libre ce qui serait à l'origine d'une croissance folliculaire et de la production d'œstradiol cependant il n'y aura pas d'ovulation, l'efficacité est meilleur pour celles qui ont du Désogestrel ou gestodène car ce sont des progestatifs à forte activité anti LH.

2/Modification de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes :

Sous l'effet de progestatif la glaire cervicale devient opaque ; sa filance diminue ce qui empêche toute pénétration des spermatozoïdes.

3/Modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation :

La présence d'un progestatif de synthèse dès le début de traitement imprime à l'endomètre un aspect sécrétoire précoce, c'est-à-dire une période où au contraire la muqueuse devrait revêtir un aspect prolifératif, l'endomètre donc devient impropre à une éventuelle nidation. Par conséquent les menstruations qui surviendront seront moins abondantes et moins douloureuses. (**Voir figure 21**)

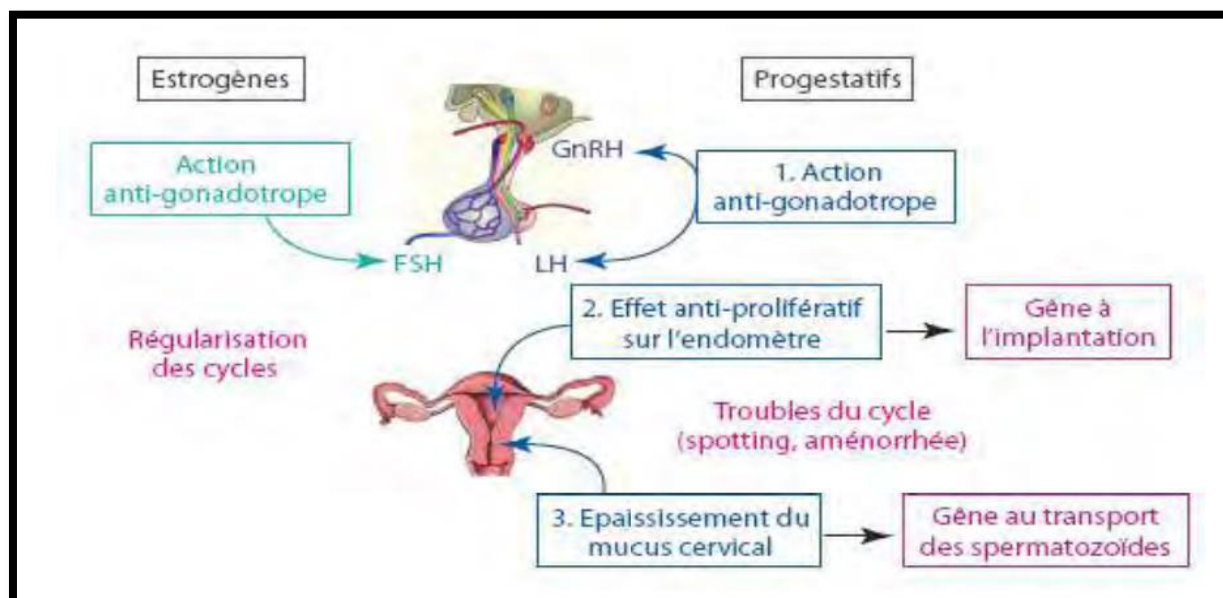


Figure 21 : les mécanismes d'action des pilules oestroprogestatifs [7].

1.4. Les effets Bénéfiques non contraceptifs des COEP : [24]

La « pilule » oestroprogestative est indiquée comme contraception orale, les effets bénéfiques non contraceptifs sont nombreux et dignes d'intérêt pour le bien être de la femme. On cite :

- La prévention de troubles de cycles : le cycle devient plus régulier, les règles moins abondantes, les dysménorrhées moins fréquentes et moins intenses ;
- Protection contre certains cancers ; diminution du risque de cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, et de cancer colorectal ;
- Diminution des grossesses extra-utérines, des fausses-couches, des IVG et de leurs complications ;
- Diminution des interventions pour kystes fonctionnels de l'ovaire et pathologie bénignes du sein ;
- Effet bénéfique sur l'Acné ;
- Diminution des pathologies génitales sévères du fait du suivi médical régulier de ces patientes, des examens systématiques.

1.5. Les effets indésirables :

Les effets indésirables des CO peuvent être reliés à l'activité oestrogénique, progestative et androgénique, le tableau II résume ces effets indésirables et leurs origines:

Reliés à l'activité oestrogénique	Reliés à l'activité progestative et androgénique.
Nausées Mastalgie Rétention liquidienne, gain pondéral Adénome hépato cellulaire Télangectasie Thrombo-embolisme Hypertension Céphalées	Augmentation de l'appétit, gain pondéral Dépression, fatigue, léthargie Acné, peau grasse Hirsutisme Mastalgie Hypertension Effet diabétogène Diminution de la libido Altération du bilan lipidique Céphalées

Tableau II : Effets indésirables des contraceptifs oraux [33].

On distingue :

➤ **Les effets indésirables généralement peu graves :** [11] [17] [29]

Certains effets, assez fréquents, n'empêchent habituellement pas la poursuite de Traitement, mais peuvent faire envisager un changement de spécialité contraceptive :

- Les troubles digestifs (nausées, vomissement....) ;
- les céphalées migraineuses ou non (sont distinguées les céphalées survenant lors de la phase d'interruption : fréquentes et bénignes, témoignant d'une variation du climat oestrogénique, des céphalées survenant lors de la prise des comprimés actifs, qui nécessitent d'être explorées) ;
- la prise modérée de poids (1 a 2 kg maximum, surtout par rétention hydrosodée) ;
- Les perturbations de cycle : spotting, métrorragies, L'oligoménorrhée et l'aménorrhée.... ces deux derniers sont fréquentes mais inquiètent souvent les patientes ; il convient néanmoins d'éliminer une grossesse ;
- Nervosité, Dépression ;
- Acné ;
- Autres : Baisse de la libido, Rétention hydrique /œdème, tension mèmère, jambes lourdes.

➤ **Les effets indésirables rares mais Graves :**

Doivent amener à interrompre le traitement :

- Hypertension artérielle : par le biais d'une activation du système rénine-angiotensine-Aldostérone ;
- Effets sur le métabolisme lipidique : l'éthinylestradiol augmente tous les paramètres lipidiques ;
- Effets sur le métabolisme glucidique : diminution de la tolérance au glucose, élévation de l'insulinémie par diminution de la glycogénolyse et insulino-résistance périphériques.

(Un bilan glucido lipidique préalable à la prescription n'est nécessaire qu'en présence d'antécédents familiaux) ;

- Ictère cholestatique, adénome hépatique, lithiase biliaire ;
- Adénome hypophysaire à prolactine éventuellement révélé par une galactorrhée ; [11][24]

- Le risque de cancer:

Comme mentionnée précédemment, les COEP sont associés à une diminution significative des risques de cancers de l'ovaire, de l'endomètre. En ce qui concerne le cancer du col, du foie et du sein, les données sont conflictuelles. S'il y a effectivement une augmentation du risque relatif de ces derniers avec l'utilisation prolongée de COEP, en risque absolu elle est probablement minime. De plus le risque de cancer du sein redevient négligeable dix ans après l'arrêt des COC. Pour la plus part des femmes en bonne santé, les avantages dépassent nettement les risques ; [34]

- Risque artériel et veineux :

Le risque de thrombose est un effet indésirable bien connu, rare mais Potentiellement grave, des contraceptifs oraux combinés (COC).

La thrombose est la formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin. 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 [39].

Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique Veineux (phlébite, embolie pulmonaire) et artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique). C'est pourquoi, toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose. En effet, si le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire lié aux COEP est rare, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :

- ✓ Tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé.
- ✓ Anomalies de la coagulation, en particulier d'origine génétique : ces anomalies doivent être recherchées en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents thromboemboliques.
- ✓ Age : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans [18].

Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs de thrombose veineuse ou artérielle :

- ✓ Les signes évocateurs de phlébite :
 - un gonflement (œdème) de l'une des cuisses ou des jambes.
 - une douleur avec ou sans gonflement d'un des mollets.
- ✓ Les signes évocateurs d'embolie pulmonaire :
 - un essoufflement brutal, au repos ou inhabituel lors d'activités (montée d'escalier...);
 - la survenue de crachats sanglants;
 - une accélération des battements du cœur (tachycardie), inhabituelle, Inexpliquée et persistante surtout si associée à un des signes précédents.

✓ Les signes 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.

✓ Les signes évocateurs d'un accident vasculaire cérébral (AVC) :

- 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 [35].

Les risques thromboemboliques sont accrus avec certains progestatifs : le désogestrel et le gestodène, tous deux dits "de 3^e génération" ; ainsi que la cyprotérone et la drospirénone tous deux « dits de 4^{ème} génération ». Ces risques sont moins connus avec le norgestimate. Ils sont moindres avec les progestatifs plus anciens tel le lévonorgestrel comparée aux autres progestatifs [36].

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie aussi en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux oestroprogestatif, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque [18].

En conclusion, pour les femmes qui désirent une COEP, la référence est une association monophasique à base d'éthinylestradiol minidosé (moins de 50 µg par comprimé) et d'un progestatif ancien et éprouvé tel le lévonorgestrel [30].

1.6. Prévention et traitement des effets indésirables : [33]

➤ Tachetures :

Les tachetures (microrragies) sont fréquentes chez les patientes prenant des CO, surtout pendant les premiers mois d'utilisation. Ces tachetures ne constituent pas un signe d'inefficacité du contraceptif et ne présentent aucun risque pour la patiente. Il n'ya pas de CO qui produisent moins de tachetures. Toutefois, il a été rapporté que les CO contenant du lévonorgestrel produisent moins de tachetures que ceux contenant du noréthindrone. On recommande d'essayer un CO pendant trois mois avant de changer de type de CO.

Il existe plusieurs options pour le traitement des tachetures. Certains cliniciens choisissent de changer le type de CO alors que d'autres préfèrent ajouter des œstrogènes au début du cycle, par exemple œstrogènes conjuguées à raison de 0,625 mg par jour pendant 7 à 21 jours ; la prise de 2 comprimés de contraceptifs oraux ou de contraceptifs contenant 50µg d'EE n'est pas recommandée. Enfin, l'ajout de progestatifs pour traiter les saignements en fin de cycle est généralement moins efficace que l'ajout d'œstrogène.

➤ **Aménorrhée :**

L'Aménorrhée peut se produire chez environ 5% des utilisatrices de CO. La première étape dans l'approche de l'Aménorrhée est de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. S'il n'y a pas de grossesse, il faut rassurer la patiente et lui dire que l'Aménorrhée est un effet indésirable des CO plutôt qu'un problème médical. Si la patiente juge que cet effet indésirable est inacceptable, l'ajout d'œstrogènes (0,625-1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 20µg d'EE) pendant les 10-21 premiers jours du cycle, pendant un cycle, est souvent efficace et parfois préférable au changement de CO.

➤ **Nausées :**

Les nausées sont fréquentes dans les premiers mois d'utilisation des CO. La prise des CO avec un repas ou le soir au coucher permet souvent d'atténuer les nausées. Si elles persistent malgré ces mesures, un anovulant contenant moins d'œstrogènes peut être choisi. Chez les patientes qui utilisent les CO depuis plus de trois mois, il est important d'exclure la grossesse lorsque les nausées persistent. Une étude a aussi démontré que les CO peuvent être administrés par voie vaginale (deux comprimés par dose) avec une bonne efficacité contraceptive et moins de nausées.

➤ **Mastalgie et galactorrhée :**

Les mastalgies peuvent être diminuées en réduisant l'apport en caféine (café, cola, thé) et par l'abandon de la cigarette. Les CO à faible dose en œstrogène peuvent être aussi essayées. Il peut être indiqué de mesurer les concentrations de prolactine en présence de galactorrhée pour exclure un prolactinome.

➤ **Acné et chloasma :**

En général, les CO réduisent l'acné chez leurs utilisatrices. Certains CO sont maintenant indiqués dans le traitement de l'acné (Norgestimate/EE). Cependant, si l'acné s'exacerbe avec la prise de CO, il peut être tenté d'utiliser un CO contenant un progestatif avec une activité androgénique plus faible. Le Diane-35 (EE/ cyprotérone) constitue également un choix thérapeutique intéressant chez les patients souffrant d'acné.

Le chloasma (ou hyperpigmentation de la peau) peut apparaître avec l'utilisation des CO. Il est recommandé d'appliquer un écran solaire et de porter un chapeau lors de l'exposition au soleil afin de diminuer le chloasma. Le fait de changer de CO ne permet pas de régler le problème et une consultation chez un dermatologue peut être appropriée.

➤ **Gain pondéral :**

Le gain pondéral est minimal avec les préparations de CO à faible dose en œstrogène. Toutefois, une augmentation d'appétit peut se produire durant les premiers mois d'utilisation et les patientes doivent en être averties.

➤ **Grossesse :**

La grossesse peut survenir durant la prise d'anovulants. Si cela arrive, la patiente doit arrêter ses CO immédiatement et être informée qu'il n'y a pas d'association entre la prise de CO et des malformations congénitales.

➤ **Céphalées :**

La prise de CO peut être associée à une augmentation des céphalées chez les utilisatrices. Les céphalées de *novo* doivent être prises au sérieux et être rapportées à un médecin. Les céphalées associées à la prise de CO peuvent être diminuées avec un CO contenant moins d'œstrogènes ou n'en contenant pas. Si les céphalées se produisent durant la période d'arrêt, la prise continue de CO peut être essayée.

1.7. **Contre Indication :** [11] [24] [37]

Il existe des contre indications absolues et des contre indication relatives a la COEP:

➤ **Contre indications absolues :**

• **Thrombose veineuse :**

En cas d'antécédent personnel de maladie thrombo-embolique, la contre-indication de la contraception oestroprogestative est **définitive**. En phase aigue, ce type de contraception doit être interrompu et remplacé par une contraception mécanique a distance, si le choix est celui d'une contraception hormonale, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé.

En cas de thombophilie biologique authentifiée sans évènement clinique, l'attitude est la même : contre-indication **définitive** à la contraception oestroprogestative et recours possible à une contraception progestative microdosée ou macrodosée.

L'existence d'un antécédent familial d'évènement thrombo-embolique, chez une personne apparentée au 1^{ère} degré et avant 60 ans, correspond à une contre-indication **relative** à la contraception oestroprogestative. Il est préférable d'utiliser en première intention une contraception progestative microdosée ou macrodosée.

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

• **Thrombose artérielle :**

En cas d'antécédent personnel d'évènement artériel (coronaropathie et/ou AVC) la contraception oestroprogestative est **définitivement** contre-indiquée. Le choix se portera en première intention sur l'utilisation de méthodes contraceptives non hormonales, en particulier le DIU au cuivre. Si celles-ci sont mal tolérées, le recours à une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) ne pourra s'envisager qu'après discussion multidisciplinaire.

La même stratégie décisionnelle doit s'appliquer aux femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces (avant 50 ans) et au terrain de **migraines avec aura**.

- **Dyslipidémie :**

En ce qui concerne le LDL-cholestérol, un taux plasmatique de 2,20 g/l peut être retenu comme limite acceptable, en l'absence de facteur de risque associé. Au-delà de ce seuil, la contraception orale oestroprogestative est contre-indiquée, mais il est possible d'utiliser une contraception progestative pure, en optant de préférence pour un composé sans activité androgénique significative.

En ce qui concerne les triglycérides, le seuil critique peut être fixé à 2,00 g/L. Une valeur supérieure contre-indique la contraception oestroprogestative.

Une Dyslipidémie sévère est une contre indication absolue à la prise de COC.

Une dyslipidémie modérée est une contre indication relative à la prise de COC.

- **L'hypertension Artérielle :**

Les contraceptifs oestroprogestatifs sont contre-indiqués en première intention chez les patientes présentant une HTA non contrôlé, hormis pour celles ayant un antécédent d'HTA gravidique. La contre-indication est relative chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardio-vasculaire. Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation de micro- ou macro-progestatifs qui constituent donc l'alternative hormonale de choix à la contraception oestroprogestative chez les femmes hypertendues.

- **Tabac :**

La contraception oestroprogestative, quel que soit son mode d'administration (y compris les patches et les anneaux vaginaux), est contre-indiquée chez la fumeuse de plus de 35 ans, en particulier lorsque la consommation excède 15 cigarettes par jour.

Avant 35 ans, et quel que soit le nombre de cigarettes fumées, l'utilisation d'une contraception oestroprogestative est possible en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés ou d'autre contre-indication.

- **Obésité :**

Ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardio-vasculaire associés devant faire reconsidérer l'emploi des contraceptions oestroprogestatives. Pour une femme de plus de 35 ans, ou avec un facteur de risque cardio-vasculaire associé, présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², la contraception oestroprogestative est une contre indiquée définitivement.

Un IMC supérieur à 25 implique un FR thromboembolique veineux et artériel ;

Un IMC supérieur à 30 avec un âge supérieur à 35 ans ou présence d'au moins un facteur de risque implique une CI absolue à la prise de COC. [38]

- **Diabète :**

Le diabète avec des complications est une contre indication absolue à la prise de COC, le diabète sans complication est une contre indication relative. Le diabète plus un facteur de risque est une contre indication absolue.

Dans le cadre de diabète de type 1, s'il n'existe aucun facteur de risque chez une patiente n'ayant par ailleurs aucune complication macroangiopathique ou microangiopathique, une contraception oestroprogestative peut être proposée.

Dans le cadre du DT2, la place des oestroprogestatifs doit être très limitée. Les COEP peuvent être utilisées chez une patientes DT2 uniquement dans les conditions suivantes : absence d'obésité (IMC < 30 kg/m²), absence de facteur de risque cardio-vasculaire associés et absence de complication microangiopathique ou macroangiopathique.

- **Antécédent personnel de cancer hormonodépendant (cancer du sein ou de l'endomètre), Altération de la fonction hépatique, Millepertuis,** sont aussi des contre indications absolues à la prise de COC.

1.8. Précautions d'emploi : [35] [19]

- Les facteurs de risque thromboemboliques artériels et veineux doivent être systématiquement recherchés avant la prescription d'un oestroprogestatif.
- En cas d'intervention chirurgicale programmée ou d'immobilisation prolongée, il est préférable d'interrompre le traitement oestroprogestatif.
- Un âge supérieur à 35 ans, un indice de masse corporel (IMC) supérieur à 30kg/m², le post partum ou l'interruption de grossesse après le deuxième trimestre sont des facteurs de risques thromboemboliques veineux.
- L'âge supérieur à 35 ans, le tabagisme, un IMC > 30kg/m², l'hypertension artérielle (HTA), la migraine, le diabète, les dyslipidémies, certains affections cardiovasculaires (coronaropathies, valvulopathies cardiaques, fibrillations auriculaires ...), sont des facteurs de risques thromboemboliques Artériels.
- Un bilan d'hémostase doit être envisagé avant la prescription d'une pilule oestroprogestative chez une femme ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse.
- Dans le cas des fumeuses, 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
- D'autres médicaments (antibiotiques...) y compris ceux délivrés sans ordonnance peuvent diminuer l'efficacité de votre contraception oestroprogestative. Indiquez toujours à votre médecin vos autres traitements, et demandez conseil à votre pharmacien. (**voir chapitre IAM page 48**)

1.9. Mode de Prise :

Pour une contraception efficace, un comprimé d'estroprogestatif est à prendre chaque jour au même moment de la journée. L'inhibition de l'ovulation est obtenue après 7 jours de prise quotidienne. Les comprimés suivants maintiennent l'effet contraceptif.

Généralement, le comprimé d'estroprogestatif est pris pendant 21 jours consécutifs (une plaquette de 21 comprimés), suivis d'un arrêt de 7 jours [36]. Un saignement, ressemblant aux règles, survient en général durant ces 7 jours, en réaction à l'arrêt de la prise d'hormones.

Dans le cas d'une plaquette à 21 comprimés actifs : Il faut prendre le premier comprimé le premier jour des règles, il est habituel de recommander de commencer à prendre "la pilule" le premier jour des règles, pour s'assurer de l'absence de grossesse [36]. Lorsque les utilisatrices commencent leur COEP au moment de leurs règles, l'ovulation est rapidement endormie par la prise du COEP. On considère donc qu'une COEP commencée au moment des règles protège dès le premier comprimé. Toutefois, il n'est pas du tout indispensable de débiter sa COEP le premier jour des règles. S'il est urgent pour la personne d'avoir une contraception, il est parfaitement possible de débiter la première plaquette de contraceptif n'importe quand. La précaution à prendre absolument est d'utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel pendant les sept premiers jours de prise de contraceptif. Au bout de sept jours, l'ovulation sera alors « endormie » par la pilule [8].

Certains contraceptifs estroprogestatifs sont présentés en plaquettes de 28 comprimés: 21 comprimés actifs et 7 comprimés inactifs, ou parfois 24 comprimés actifs et 4 comprimés inactifs. Ces présentations permettent une prise constante sans interruption, mais nécessitent de bien respecter l'ordre des comprimés [40].

Si la prise a lieu après un accouchement, la femme peut commencer sa contraception orale combinée au 21^e jour qui suit l'accouchement ; les risques vasculaires sont minimes après le 21^e jour et il n'y a pas d'ovulation avant le 25^e jour. Après une IVG, la COEP choisie peut être commencée le jour même ou le lendemain. Pour remplacer une autre pilule contraceptive combinée, il faut commencer la nouvelle pilule contraceptive le lendemain du dernier comprimé, sans laisser passer une semaine d'arrêt, en règle générale, sinon se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Vidal® [7].

1.10. Éviter les échecs de contraception :

➤ Conduite à tenir en cas d'Oubli :

Une utilisation optimale de la contraception estroprogestative nécessite une bonne compréhension et de la motivation : ne pas dépasser les 7 jours d'interruption entre les 2 plaquettes et éviter les oublis de prise.

L'HAS (Haute autorité de santé) a émis en 2004 des recommandations officielles sur le thème de la contraception et notamment sur la conduite à adopter en cas d'oubli de pilule, en essayant de les simplifier sous forme d'un organigramme pour faciliter leur compréhension par le plus grand nombre [39].

Ainsi on parle d'oubli significatif lorsque le délai est dépassé de 12h pour une pilule oestroprogestative (et Cérazette), et 3h pour une pilule microprogestative type microval [39].

Dans les notices d'information, parfois anciennes, accompagnant les estroprogestatifs en France (au 15 juin 2011), il est mentionné qu'un retard de 12 heures suffit à compromettre l'efficacité contraceptive. Mais dans des ouvrages britanniques de pharmacologie clinique de référence régulièrement mis à jour, il est estimé qu'en cas d'oubli d'un seul comprimé (même s'il s'agit du premier comprimé de la plaquette), l'efficacité contraceptive n'est pas compromise. Les comprimés suivants sont à prendre de manière habituelle [36].

Dans les cas où 2 comprimés ou plus ont été oubliés, les deux organismes s'accordent pour dire que l'efficacité contraceptive est compromise. Mieux vaut alors utiliser en supplément une contraception locale pendant les 7 jours suivants, tout en continuant la prise normale des comprimés suivants [36].

ANNEXE N° I résume la conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule préconisée par l'HAS

➤ **La Conduite à tenir en cas de vomissement ou diarrhée:**

Les vomissements et les diarrhées gênent parfois l'absorption des estroprogestatifs par voie orale. Si des vomissements surviennent dans les 2 heures suivant la prise d'un comprimé, mieux vaut prendre un autre comprimé le plus tôt possible. En cas de vomissements persistants ou de diarrhées sévères durant plus de 24 heures, recouvrant la prise de 2 comprimés ou plus, les précautions à prendre sont les mêmes qu'en cas d'oubli de plusieurs comprimés [36].

➤ **La Conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses (voir chapitre IAM page 48)**

2. La Contraception Orale progestative :

La contraception orale progestative comprend les pilules microprogestatives et les pilules macroprogestatives.

2.1. Les pilules microprogestatives contraceptives :

Elles sont constituées d'un progestatif de synthèse à faible dose, l'effet contraceptif est obtenu par utilisation de faibles doses en continu de progestatifs seuls. C'est classiquement une méthode contraceptive de deuxième intention en cas de contre indication cardiovasculaire ou métabolique à la contraception oestroprogestative. En effet les contre indications des progestatifs seuls sont rares, car ils n'ont pas d'effets métaboliques, leurs principaux inconvénients sont la nécessité d'une bonne observance et un mauvais contrôle du cycle menstruel [24].

2.1.1. Les molécules utilisées :

Elles sont composées de dérivés ethinylés de la testostérone ; le désogestrel, le lévonorgestrel et l'Acétate de noréthistérone sont utilisés. Le désogestrel se lie plus spécifiquement aux récepteurs de la progestérone et moins aux récepteurs des stéroïdes androgènes [19].

Les deux types de micropilules progestatives actuellement prescrites sont : **Microval** ® : La plus ancienne, 30µg de lévonorgestrel, mauvais indice de pearl (1%).

Cérazette ® : La plus récente 1999, 75µg de Désogestrel, meilleur indice de Pearl (0,5%) [24].

2.1.2. Le mécanisme d'action : [19]

L'efficacité contraceptive des pilules microprogestative résulte de :

- Action contraceptive périphérique principale :
 - Modification de la glaire cervicale : Augmentation de la viscosité de la glaire cervicale, empêchant le passage des spermatozoïdes.
 - Modification endométriale : Modification histologique et vasculaire de la muqueuse endométriale qui devient impropre à la nidation.
 - Diminution de la motilité tubaire.
- Action anti gonadotrope inconstante :

Avec ce type de pilule, il persiste une sécrétion basale de gonadotrophines hypophysaires à l'origine d'une maturation folliculaire (ceci pouvant expliquer les effets secondaires à type de kyste fonctionnels), Ce type de pilule doit être pris en continu puisque l'effet anti-gonadotrope est moins puissant qu'avec les pilules oestroprogestatives Cérazette a un meilleur effet anti- gonadotrope que Microval : le désogestrel inhibe beaucoup plus constamment l'ovulation.

2.1.3. Indication : [33]

Elles sont indiqués chez :

- Les femmes qui ont des effets indésirables ou une contre indication à l'utilisation des CO contenant un œstrogène.
- Femmes qui sont âgées de 35 ans ou plus et qui fument.
- Allaitent et ne veulent pas altérer la production du lait maternel :
 - Contraception orale de choix pour le post-partum
 - N'entraînent pas de perturbation de la lactation et pas de risque thrombo-embolique.
 - le 1^{er} comprimé à J10 du post-partum, prescription continue à heure fixe.
- Sont atteintes d'anémie falciforme (controversé).

2.1.4. Les contres Indication : [19]

Les principaux contres indications sont :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.
- Présence ou antécédents de pathologie hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeurs sensibles aux progestatifs (cancer du sein et cancer de l'endomètre).
- Hémorragies génitale non expliquée.
- Affections mammaires et /ou utérine, dysfonctionnement Ovarien.
- En association avec le millepertuis.

2.1.5. Les effets secondaires :

La pilule progestative du fait de l'absence d'Estrogène est bien tolérée, Elle provoque peu ou pas de problèmes cardiovasculaires, Elle est adaptée aux femmes qui fument, souffrent d'une obésité ou d'un diabète.

Quelle que soit la voie d'administration, les microprogestatifs présentent comme principaux effets secondaires :

- Des troubles du cycle (70% des patientes) : il s'agit de l'effet indésirable le plus signalé (Aménorrhée, Puttings, Saignements intermenstruels...). Les patientes doivent être prévenues du risque de troubles du cycle afin de ne pas créer d'inquiétude inutile et d'améliorer l'Observance.
- Une hyperestrogénie relative responsable de mastodynies, d'œdèmes cycliques ou de douleurs pelviennes.
- La survenue de kystes fonctionnels ovariens.
- L'Altération de la motilité tubaire induisant un risque accru de grossesse extra-utérine (excepté pour Cérazette qui est anti-ovulatoire) [11][18][29].

- Les données montrant un sur risque thromboembolique veineux ou artériel ne concernent que les contraceptifs oraux qui contiennent à la fois un estrogène et un progestatif [appelés contraceptifs oraux combinés (COC) ou pilules estroprogestatives ou encore pilules combinées]. Les contraceptifs comportant un progestatif seul tel que CERAZETTE (désogestrel) ou MICROVAL (lévonorgestrel) ne font pas partie des contraceptifs entraînant ce sur risque. La contraception progestative peut être utilisée en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours [18].

2.1.6. Précaution d'emploi : [19]

La prudence est conseillée en cas d'antécédent ou risque de grossesse extra utérine, puisque les microprogestatives diminuent la motilité tubaire.

2.1.7. Mode de prise :

Un comprimé par jour à heure fixe, tous les jours, même pendant les règles. Au début, pour Microval, adjonction d'une contraception locale pendant les deux premières semaines, car l'efficacité contraceptive n'est obtenue qu'après la prise des 14 premiers comprimés. Pour Cérazette l'effet contraceptif est immédiat.

Remarque : La conduite à tenir en cas d'oubli pilules microprogestatives est la même que celle des pilules oestroprogestatives avec une Tolérance à l'oubli de 3heures pour Microval et 12heures pour Cérazette.

2.2. Les pilules macroprogestatives :

Contrairement à la contraception microprogestative, la contraception macroprogestative repose sur l'administration de fortes doses de progestatifs de synthèse [11].

2.2.1. Les molécules utilisées :

Les macroprogestatives sont classés en :

- Un dérivé de la 19 -Nortestostérone : Lynestréno1 : Orgamétril®10mg /J
Hors AMM :
- Dérivés de la 19-Norprogestérone :
 - Promégestone : Surgestone 0,5mg /j
 - Acétate de nomégestrol : Lutényl® 5mg/J
- Dérivés de 17-OH progestérone :
 - Acétate de chlormadinone : Lutéran 1®0mg /J
 - Acétate de cyprotérone : Androcur ®50mg/J, ayant une action anti-androgénique et ayant obtenu l'AMM pour le traitement de l'hyperandrogénie modérée à sévère [20][25].

Même s'ils sont largement employés, les macroprogestatifs n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) comme contraceptifs [24].

2.2.2. Le Mécanisme D'Action : [19]

Le Lynestréno1 a un puissant effet antigonadotrope, la maturation folliculaire et l'Ovulation sont inhibées. Comme pour les microprogestatifs, il existe des effets sur l'endomètre et la glaire cervicale. Une activité androgénique partielle provoque une baisse du HDL cholestérol (prescription femmes non à risque).

Les molécules prescrites hors AMM ont une forte activité anti-œstrogène, cela permet de les préconiser lorsqu'il existe une pathologie utérine oestrogéno-dépendante. Les dérivés de 17-Hydroxyprogestérone et de la 19Norprogestérone ont une action antigonadotrope, Cependant ils n'ont pas d'AMM dans l'indication contraception.

2.2.3. Les indications :

Les macroprogestatifs sont très fréquemment indiqués chez les femmes en périodes péri-ménopausiques. Le Lynestréno1 est une méthode de contraception de seconde intention en cas de contre indication aux oestroprogestatifs, utile en cas de pathologies utérines, mammaires, ovarienne. Les autres molécules ont été développés dans le but de traitement substitutif ou d'indication précise d'insuffisance progestéronique, ils ne sont pas indiqués dans la contraception, mais si elles sont prescrites dans une de leurs indications, il est tout à fait intéressant d'utiliser l'effet secondaire antigonadotrope. [11][19].

En cas de manifestation androgéniques : Diane 35, cette pilule contient de la cyprotérone (progestatif anti-androgénique), intéressante chez les femmes ayant une acné, une hyperpilosité ou une séborrhée, néanmoins, elle ne dispose pas de l'indication «contraception» dans leur AMM. En l'occurrence, lorsque les effets contraceptif et anti-acnéique sont recherchés de manière conjointe, il est recommandé de privilégier l'une des pilules qui disposent de la double AMM « contraceptif et anti-acnéique » (en l'état actuel : Tricilest® et Triafémi® pour l'acné légère et modérée) [17][40].

2.2.4. Les contres indications : [19]

Ils ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux.
- Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques artériels.
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Tumeur sensible aux progestatifs (cancer du sein et de l'endomètre).
- Hémorragies génitales non expliquées.

Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant leurs utilisations, ces médicaments doivent être immédiatement arrêtés.

2.2.5. Les effets indésirables : [11]

Les principaux effets secondaires résident en une prise de poids (modérée) et une atrophie endométriale marquée responsable de troubles du cycle (aménorrhée principalement, rares Spottings).

2.2.6. Précaution d'emploi : [19]

Le Lynestrénol présente des effets androgéniques, il est donc déconseillé dans les situations à haut risque vasculaire que sont le diabète, l'hypertension Artérielle, les antécédents de thrombose.

2.2.7. Mode de prise : [19]

Le macroprogestatif est pris pendant 21 jours (un comprimé chaque jour), du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.

La tolérance à l'oubli est de 3 heures.

3. La contraception d'urgence :

Un oubli de pilule, un préservatif qui glisse ou se déchire, un anneau vaginal mal placé..., il y a de nombreuses situations à risque qui peuvent entraîner une grossesse que l'on n'avait pas prévue. Il existe toutefois des méthodes de rattrapage, à prendre le plus rapidement possible après le rapport non (ou mal) protégé : c'est ce qu'on appelle la contraception d'urgence (CU) ou pilule de lendemain [7].

Il en existe de deux sortes :

- La contraception d'urgence hormonale ;

- Le dispositif intra-utérin au cuivre.

On va s'intéresser à la contraception d'urgence hormonale

3.1. La Contraception d'urgence hormonale :

Deux produits sont disponibles sur le marché mondial : La pilule de lendemain **Norlevo®** et **Ellaone®**, autrefois disponible en Algérie.

3.1.1. La contraception hormonale d'urgence : Norlevo®.

a. Composition : [7]

Il s'agit d'un progestatif seul, le lévonorgestrel (Norlevo®), progestatif de deuxième génération sous forme d'un seul comprimé à 1,5 mg. Le Norlevo® retarde l'ovulation ou la perturbe lorsqu'elle est sur le point de se produire.

b. Efficacité : [39]

Elle est de 85% selon l'OMS, diminuant progressivement au fil des heures, d'où l'importance de la prendre le plus rapidement possible. Une méthode contraceptive barrière doit être ajoutée jusqu'aux prochaines menstruations selon VIDAL, pendant 7 jours selon l'HAS. En cas de retard de règles de plus de 5 jours, un test de grossesse s'impose.

c. Mécanisme d'Action : [19] [41]

Le mode d'Action exact de Norlevo® n'est pas totalement élucidé.

Lors d'une prise en phase folliculaire, avant le pic de LH, Le lévonorgestrel inhiberait ou retarderait l'ovulation, le dysfonctionnement ovulatoire serait efficace pendant les 5 jours suivant la prise, ce temps permettrait la perte de pouvoir du spermatozoïde et épuiserait le temps de sa survie. En revanche, il ne l'arrête pas une fois qu'elle a commencé. C'est pourquoi il est essentiel que cette CU soit prise le plus rapidement possible après le rapport sexuel potentiellement fécondant.

Une modification de la glaire cervicale, si le comprimé est pris très tôt, empêcherait la progression de spermatozoïdes. Si non il pourrait empêcher la nidation. Mais une grossesse en cours n'est pas interrompue et à priori il n'ya pas d'effet néfaste sur le

d. Contre indication : [39]

Cette CU ne présente aucune contre indication, en dehors de l'hypersensibilité au Lévonorgestrel.

e. Les effets secondaires :

Après la prise de la contraception d'urgence hormonale, certaines femmes ressentent des effets indésirables peu intenses et qui disparaissent la plupart du temps dans les 48 heures (nausées, maux de tête, douleurs abdominales, vertiges, pertes légères de sang. Les règles peuvent également être avancées ou retardées) [7].

En revanche, il n'y a pas de risque de stérilité, ni d'augmentation du risque de fausse-couche spontanée ou de grossesse extra utérine [7].

f. Mode de prise :

Un comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard après le rapport. En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement [7].

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. L'explication c'est que la contraception d'urgence hormonale ne protège que du rapport qui a eu lieu avant la prise du comprimé et elle ne protège pas des rapports qui ont lieu après. Même si la personne prend la contraception d'urgence suite à un oubli de pilule contraceptive, elle doit continuer la pilule contraceptive et utiliser une méthode barrière comme les préservatifs. L'utilisation de Norlevo® ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière. [7] [18]

Si les règles suivantes surviennent avec plus de cinq jours de retard par rapport a la date prévue, il est recommande d'effectuer un test de grossesse pour s'assurer de l'efficacité du traitement. [18][29]

3.1.2. La contraception hormonale d'urgence : Ellaone® :

C'est une contraception d'urgence récente (apparition en France en 2009)

a. Composition :

Ellaone® est un comprimé unique contenant 30 mg d'ulipristal acétate [7].

b. Efficacité :

Son efficacité est deux à trois fois supérieure à celle de Norlevo® [24].

c. Mode d'action :

Il s'agit d'un modulateur du récepteur de la progestérone ayant une action antagoniste et agoniste partielle de la progestérone, interférant avec l'ovulation et induisant des modifications au niveau de la muqueuse utérine [39].

d. Contre indication :

Il n'y a pas de contre indication en dehors de l'hypersensibilité et de la grossesse, mais des précautions en cas d'asthme sévère et l'absence d'étude en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ni sur les interactions médicamenteuses (diminution d'efficacité probable avec les inhibiteurs de la pompe à proton, les inducteurs enzymatiques...) [39]. Une grossesse doit être exclue avant d'administrer Ellaone® car les données scientifiques sont trop limitées pour pouvoir se prononcer sur le risque de malformation du fœtus [7].

e. Les modalités de prise :

Le traitement consiste à prendre un comprimé de 30mg par voie orale en prise unique, le plus tôt possible et au plus tard 120 heures (5jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive [7].

Il est recommandé, après une contraception d'urgence, que les rapports sexuels ultérieurs soient protégés par une méthode de contraception barrière fiable jusqu'au début des règles suivantes [7].

En cas de vomissement dans les 3heures un autre comprimé doit être pris.

3.2. Le DIU au cuivre :

Il est décrit dans la partie dispositif intra-utérin, il peut être mis en place jusqu'à cinq jours après le rapport à risque c'est la méthode la plus efficace des contraceptions d'urgence. (Voir page 21) [7].

4. les contraceptifs hormonaux oraux disponibles en Algérie :

[42][43][44][45]

Le tableau figurant en ANNEXE II est un tableau non exhaustif regroupant les différents contraceptifs hormonaux oraux communément appelés « pilules » disponibles sur le territoire national ; quatre paramètres ont été pris en considération pour la classification:

1 - Les propriétés pharmacologiques du progestatif, en particulier son éventuel effet androgène. Les trois progestatifs n'ayant que peu ou pas de propriétés androgènes sont le désogestrel, le gestodène et le norgestimate.

2 - La quantité d'éthinylestradiol par comprimé: quand elle est inférieure à 50 microgrammes on parle de pilule minidosée, quand elle est égale ou supérieure à 50 microgrammes on parle de pilule normodosée.

3 - La combinaison monophasique, biphasique ou triphasique, cette dernière se rapprochant plus du cycle physiologique.

4 - Le prix, les qui est un facteur jouant un rôle important dans la poursuite de son utilisation.



Chapitre IV : Interactions médicamenteuses et contraceptifs oraux

- Les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL
- Gestion des interactions médicamenteuses dans les situations particulières

L'éthinylœstradiol et le valérate d'œstradiol ainsi que les différents progestatifs de synthèse qui composent les contraceptifs oraux ont une biodisponibilité très variable d'un individu à l'autre. La prise simultanée de certains médicaments peut perturber l'absorption intestinale, le cycle entéro-hépatique, ou le métabolisme hépatique du contraceptif oral.

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses constituent une part significative du travail quotidien du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions.

Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser, leur détection et la prévention des effets indésirables nécessitent l'usage d'un ouvrage de référence et/ou d'une base d'information.

1. Les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL® :

Selon le dictionnaire VIDAL® qui intègre les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et qui est l'outil utilisé en première intention par les professionnels de santé, les interactions médicamenteuses impliquant les contraceptifs hormonaux comportent :

1.1 les médicaments qui diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

Une conséquence clinique majeure d'une interaction avec un contraceptif hormonal est l'inefficacité, avec risque de survenue d'une grossesse, On distingue :

➤ **les Médicaments inducteurs enzymatiques :**

Les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme des estroprogestatifs et des progestatifs et donc leur élimination, la conséquence est une inefficacité, avec risque de survenue d'une grossesse.

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

Les antiépileptiques : Phenobarbital, Primidone, Carbamazépine , Phénytoïne, Phosphénytoïne, Rufinamide ,les antibiotiques : Rifampicine ,Rifabutine ,Griséofulvine ,Les antiviraux :ritonavir..... , un antihypertenseur :Bosentan et un antidépresseur : le millepertuis.

➤ **Les Médicaments diminuant l'absorption des contraceptifs hormonaux :**

Représentés par La cholestyramine, ainsi que les topiques digestifs (antiacides).

La prise de ces médicaments peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité des contraceptifs oraux pris simultanément.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance du contraceptif oral (plus de 2 heures, si possible).

1.2. Médicaments dont l'activité ou la toxicité peuvent être augmentées par les contraceptifs oraux :

Une seule molécule recensée par le Vidal® : « Lamotrigine ».
Les contraceptifs hormonaux réduisent de moitié en moyenne les concentrations plasmatiques de lamotrigine, avec un risque de crise d'épilepsie nécessitant des ajustements posologiques.

1.3. Médicaments qui augmentent la biodisponibilité des contraceptifs oraux :

Une seule molécule recensée par le Vidal : «Etoricoxib ».
L'association peut engendrer des épisodes de thromboses chez les patientes avec des facteurs de risques cardiovasculaires de thrombose

Le tableau ci-dessous récapitule toutes les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL.

Molécules associées	Niveau de gravité	Mécanisme de l'interaction	Conséquences cliniques	CAT
Antidépresseur : _Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Contre indication	Diminution des concentrations plasmatique du contraceptif orale associé pas augmentation de son métabolisme hépatique (effet inducteur enzymatique)	Diminution de l'efficacité contraceptive = Echec contraceptif	
Antiépileptiques : _Phenobarbital _Primidone _Carbamazepine _Phénytoïne _Phosphénytoïne _Topiramate Antirétroviraux : _Amprenavir _Atazanavir _Darunavir _Fosamprenavir _Indinavir _Lopinavir _Nelfinavir _Ritonavir _Saquinavir _Telaprevir _Tipranavir	Association déconseillée	Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif par augmentation de son métabolisme hépatique (effet inducteur enzymatique)		Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative

<p>Antibiotiques : _Rifampicine _Rifabutine</p>				
<p>Antiépileptique : _Lamotrigine</p>		<p>Augmentation du métabolisme hépatique de la lamotrigine</p>	<p>Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la Lamotrigine</p>	<p>Des ajustements considérables des doses de Lamotrigine sont justifiés pour certaines patientes, jusqu'à parfois doublement de la dose de Lamotrigine après l'instauration de la contraception, puis réduction lors de l'arrêt de la contraception. Une alternative est de choisir une contraception non hormonale si le Lamotrigine doit être gardé</p>
<p>Antihypertenseur : _Bosentan</p> <p>Antiépileptique : _Rufinamide</p> <p>Psychoanaleptique : _Modafenil</p> <p>Agent antinéoplasique : _Vemurafenib</p> <p>Antibiotique : _Griséofulvine</p>	<p>Précaution d'emploi</p>	<p>Diminution de l'absorption du contraceptif oral</p>	<p>Diminution de l'efficacité contraceptive = Echec contraceptif</p>	<p>Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative</p>

<p>Hypocholestérolémiant : _Colestyramine</p> <p>Antiacide : _Hydroxydes de Mg /Al : Maalox _Phosphate d Al : Phosphalugel</p> <p>Pansement gastrique : _Bedelix _Bovidone _Kaolin _Déméticone/gaiazulène : _Papsane _Sterculia gomme,crospovidone :poly- karaya _Diméticone _Diosmectite : Smecta</p>	<p>Précaution d'emploi</p>	<p>Diminution de l'absorption du contraceptif oral</p>	<p>Diminution de l'efficacité contraceptive = Echec contraceptif</p>	<p>Il faut espacer les prises de 2h minimum</p>
<p>Anti inflammatoire non stéroïdien : _Etoricoxib</p>	<p>A prendre en compte</p>	<p>Augmentation des concentrations de l'Ethinylestradio l par l'Etoricoxib</p>		<p>Non précisée</p>

Tableau III: Les interactions médicamenteuses répertoriées par le dictionnaire VIDAL®.

2. Gestion des interactions médicamenteuses dans les situations particulières :

2.1. Patiente épileptique sous contraceptif hormonal oral :

Le risque de malformation congénitale est d'environ 4 à 6% chez les femmes qui prennent des anticonvulsivants d'où l'intérêt d'utiliser un moyen contraceptif efficace.

Les CO constituent un choix intéressant, car ils diminuent la fréquence des crises convulsives en maintenant une certaine stabilité hormonale.

Cependant, certains anticonvulsivants créent une induction enzymatique (cytochrome P 450) qui diminue la biodisponibilité de l'œstrogène et de la progestérone contenus dans les CO.

Les taux sériques de progestérone libre seraient diminués de façon importante en raison d'une augmentation du taux de SHBG (protéines porteuses des stéroïdes sexuels), alors que le taux d'éthinylestradiol (EE) serait réduit d'environ 40% à la suite de l'induction enzymatique [5]. Ces taux sont toutefois soumis à des variations individuelles importantes, et il n'y a pas eu suffisamment d'essais cliniques probants pour établir clairement les répercussions réelles de ce phénomène sur l'efficacité des CO.

Les anticonvulsivants incriminés sont la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne, (Dilantin®), le phénobarbital (Gardenal®), la primidone (Mysoline®), et possiblement l'éthosuximide (Zarontin®).

Les consensus actuels [47] recommandent de choisir un CO monophasique contenant de 30 à 35 µg d'EE, La prise de CO en continu est préférable pour éviter les crises convulsives en période d'interruption.

Lorsqu'une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait aussi être de quatre jours.

Il est également souhaitable de choisir un progestatif qui n'est pas soumis à la recirculation entérohépatique (noréthindrone, lévonorgestrel) ou ayant une plus grande affinité avec les récepteurs de la progestérone (lévonorgestrel, désogestrel), le Marvelon® (Ethinylestradiol 0,03mg /Désogestrel 0,15 mg) reste l'excellent choix. Mais s'il provoque des effets secondaires, les autres formules monophasiques peuvent être employées, si des saignements irréguliers surviennent ou persistent il faut augmenter la dose d'EE à 50 µg.

Par ailleurs, l'acide valproïque (Depakene®), la vigabatrine (Sabril®), la gabapentine (NeurontinMC) et la lamotrigine (Lamictal®) ne déclenchent pas le métabolisme hépatique du cytochrome P 450 et n'augmentent pas de façon notable le taux de SHBG.

2.2 Patiente sidéenne sous contraceptif hormonal oral:

La prescription d'une contraception est une préoccupation importante des professionnels en charge des femmes infectées par le VIH, La difficulté réside en l'existence d'interactions entre certains antirétroviraux et certaines méthodes contraceptives, qui ont été récemment actualisées.

Deux classes thérapeutiques, les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, présentent des interactions avec les oestro-progestatifs, avec un risque de baisse d'efficacité de cette méthode contraceptive. Leur prescription est néanmoins possible en respectant les contre-indications cardio-vasculaires habituelles. [46]

La contraception par micro-progestatifs per os comporte plusieurs inconvénients chez la femme infectée par le VIH : interactions avec les antirétroviraux pour le levonorgestrel, l'etonorgestrel et le norgestimate, baisse possible du HDL cholestérol et augmentation de l'insulinorésistance, augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macro-progestatifs chez la femme VIH+.

Peu d'études s'intéressent aux interactions entre ethinyl œstradiol (EE), progestatifs et antirétroviraux et les études publiées comportent de faibles effectifs et portent sur les paramètres pharmacocinétiques, sans évaluation du retentissement de ces modifications pharmacocinétiques éventuelles sur l'efficacité clinique des contraceptifs.

Par ailleurs, l'utilisation de la contraception oestroprogestative chez une femme VIH+ peut poser d'autres problèmes :

Risque vasculaire et métabolique, le VIH est lui-même un facteur de risque d'athérosclérose. Les anomalies lipidiques sont fréquentes (élévation du cholestérol total et LDL, élévation des triglycérides) au cours de l'infection par le VIH et majorées chez certains patients traités par antirétroviraux. La contraception oestroprogestative augmentant le risque d'anomalies lipidiques (surtout pour une dose d'EE égale ou supérieure à 50 µg), il faudra être particulièrement vigilant si cette méthode de contraception est choisie. [46]

Par ailleurs, la contraception oestroprogestative augmente déjà le risque artériel thromboembolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...) ; il faudra s'assurer avant de prescrire cette contraception que le terrain vasculaire n'est pas défavorable et être prudent à partir de 35 ans.

Enfin sachant que le risque de transmission augmente avec les épisodes de saignements, il faut mettre au crédit de la contraception oestroprogestative le très bon contrôle du cycle menstruel, avec la diminution du flux et de la durée des règles.

En résumé, si une contraception oestroprogestative doit être choisie chez une femme infectée par le VIH et traitée, il faut suivre les mêmes recommandations concernant les anticonvulsivants [47]

- choisir un CO monophasique contenant de 30 à 35 µg d'EE ;
- prendre le CO en mode continu pour garantir l'efficacité des antirétroviraux associés ;
- Lorsqu'une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait aussi être de quatre jours ;
- choisir un progestatif qui n'est pas soumis à la recirculation entérohépatique (noréthindrone, lévonorgestrel) ou ayant une plus grande affinité avec les récepteurs de la progestérone (lévonorgestrel, désogestrel) ;
- Eviter les contraceptifs progestatifs.

2.3 Patiente tuberculeuse sous contraceptif hormonal oral :

La rifampicine qui est un antituberculeux majeur crée également une induction enzymatique (Cytochrome P 450) qui accélère le métabolisme de l'œstrogène et de la progestérone contenus dans les CO, diminuant ainsi leur efficacité. Lorsqu'une patiente prend de la rifampicine, cette induction enzymatique est si importante que même un traitement d'à peine quelques jours (deux) nécessite une protection supplémentaire qui devra être maintenue jusqu'à quatre semaines après qu'elle aura arrêté de prendre le médicament.

Si la patiente prend de la rifampicine pour une période prolongée, le stérilet est la meilleure méthode contraceptive. S'il faut prescrire des contraceptifs oraux, on choisira une formule contenant 50 µg d'EE avec prise en continu [5]. Si une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait être de quatre jours.

Pour conclure, la détection des interactions médicamenteuses concernant les contraceptifs oraux est une tâche importante qui doit être assurée par le pharmacien. Non seulement doit-il les détecter, mais il doit aussi intervenir en conséquence pour garantir l'efficacité optimale du contraceptif oral prescrit.

Malheureusement pour bon nombre d'entre elles, les conduites à tenir n'étaient pas claires, il a fallu consulter d'autres sources bibliographiques pour disposer d'une démarche adéquate à suivre.

En outre, nous avons remarqué qu'un bon nombre d'interactions recensées dans des publications récentes ou à partir d'autres sources de détections d'IAM ne figuraient pas dans le dictionnaire VIDAL® qui est rappelons la source utilisée en première intention par les professionnels de santé, ceci s'explique par le fait que ces interactions sont mises en évidence à partir d'études in vitro ou d'études sur des modèles animaux ou recensée à partir de cas sporadiques.

Bien que les conséquences cliniques chez l'homme restent à déterminer, le signalement de ces interactions aux médecins permet d'attirer leur attention et de renforcer éventuellement la surveillance des patientes sous contraceptifs oraux. Il peut encore aider à identifier la cause d'un effet indésirable inattendu, expliquer l'échec de la contraception ou bien l'échec du traitement associé.

PARTIE

PRATIQUE

1. PRINCIPE :

Réaliser une enquête auprès d'un échantillon régional de femmes en âge de procréer afin d'atteindre un certain nombre d'objectifs dont les principaux sont :

- Dresser un état des lieux des méthodes contraceptives couramment utilisées ainsi que caractéristiques socio démographiques des femmes utilisatrices.
- Evaluer la qualité de la prescription du contraceptif oral en étudiant sa conformité point de vue contre-indications et facteurs de risque.
- recueillir des données détaillées sur les connaissances, les opinions et les attitudes des femmes face aux situations d'échec de contraception orale, a la lumière des résultats obtenues une brochure d'information sera réalisée afin de cerner les lacunes les plus fréquemment rencontrées.
- Identifier les facteurs influençant significativement les connaissances sur l'utilisation adéquate des contraceptifs oraux.

2. PATIENTES ET METHODE :

a. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique de nature descriptive transversale réalisée sur un échantillon aléatoire des femmes de la wilaya de Tlemcen. Les données collectées portaient sur une période de Quatre mois allant du 10 Novembre 2015 au 10 mars 2016.

b. Population étudiée :

Elle est constituée de 300 femmes volontaires choisies aléatoirement, appartenant à des groupes socioculturels différents, venant consulter dans les hôpitaux, les polycliniques, les cabinets des médecins gynécologues, retrouvées dans les officines et même des femmes de nos connaissances, résidant dans la wilaya de Tlemcen, sélectionnées à partir des critères d'inclusion et d'exclusion.

➤ Critères d'inclusion :

Toute femme en âge de procréer, utilisant un moyen de contraception actuellement (afin de cerner la prévalence d'utilisation de la pilule) , ainsi Toute femme en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception actuellement mais ayant utilisé la pilule auparavant (dans le but d'étudier l'historique d'usage et leurs connaissance de ce moyen de contraception et comprendre les raison de son abandon), habitant la région de Tlemcen et acceptant de participer à l'étude en étant d'accord pour fournir les renseignements nécessaires.

➤ **Critères d'exclusion :**

Toute Femme n'étant pas en en âge de procréer, toute femmes en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception actuellement et n'ayant jamais expérimenté la pilule, ainsi que toute femme refusant de participer à l'étude.

c. Taille de L'échantillon (nombre de patientes enquêtés) :

Aucun effectif représentatif n'a été calculé faute de données épidémiologiques permettant de le déterminer. Le recueil s'est fait de façon aléatoire sur les membres de la population étudiée, l'Objectif était de récupérer un minimum de 200 questionnaires exploitables sur conseil du médecin épidémiologiste.

d. Le Questionnaire :

Afin d'interroger un grand nombre de patientes, Le questionnaire semblait être l'outil le plus adapté et le plus efficace pour recueillir les donnés sur un sujet aussi intime qu'est la contraception. Le questionnaire est Une méthode qui permet de garantir l'anonymat des femmes qui pouvaient ainsi s'exprimer plus librement.

Afin de pouvoir répondre aux objectifs fixés, le contenu du questionnaire (**annexe III**) portait sur 3 axes principaux :

- **La première partie (I.1 à I.5) :** concernait les informations permettant de décrire le profil des femmes questionnées : Age, niveau d'étude, le nombre d'enfants, type de contraception en cours.
- **La deuxième partie :** étudiait l'utilisation de la pilule (nom de pilule, changement de pilule, effets secondaires rencontrés avec la pilule, prescription et délivrance de la pilule, échec, satisfaction ...) (**II.A.1 à II.A.10**), les questions (**II.B.1 à II.B.5**) évaluait la conformité du CO utilisé par la femme
- **La troisième partie:** évaluait les connaissances des femmes sur l'utilisation globale de la pilule au quotidien (**III.A.1 à III.A.6**), ainsi que leurs connaissances sur la conduite à tenir face aux situations d'échecs de contraception (**III.B.1 à III.B.4**)

Le questionnaire est composé de réponses fermées, une seule question ouverte permettait aux femmes de s'exprimer librement si elles ont des questions ou des remarques concernant la contraception orale.

Des cases à cocher ont été utilisées.

Un item « Autre » a été parfois inséré afin que la patiente puisse ajouter une éventuelle réponse à laquelle nous n'aurions pas pensé.

Une seule question a nécessité une notation sur une échelle (de 0 à 10).

Le questionnaire a été conçu de manière à être court (rapidité de remplissage du questionnaire) et synthétique afin d'attirer et de capter l'attention des femmes tout au long de l'interrogatoire pour qu'elles répondent le plus sincèrement possible.

Il fut relu et corrigé par Pr. BERBERE chef de service de médecine nucléaire ainsi que Dr. AISSA médecin spécialiste en gynécologie.

Le questionnaire a été testé auprès de quelques femmes volontaires (amies, famille) afin d'en vérifier son réalisme et sa pertinence, les leçons tirées de ce pré-test ont été mises à profit pour modifier et ajouter d'autres questions, car certaines questions se sont avérées peu pertinentes ou mal comprises par les personnes interrogées.

e. Déroulement de l'enquête :

Après validation du questionnaire ; l'accord verbal des Médecins Chefs des services pour la distribution des questionnaires a été demandé par une lettre (**Annexe IV**), expliquant le déroulement de l'étude et ses objectifs ; une réponse positive a été obtenue.

On a suivi la méthode face à face pour remplir le questionnaire; cette méthode présente l'avantage de recueillir les réactions et les commentaires par les femmes interrogées et de s'assurer de la compréhension des questions ; Elle est intéressante aussi pour les enquêtées analphabètes ne sachant ni lire ni écrire.

Les femmes étaient informées sur les objectifs de cette enquête en insistant sur le caractère anonyme et la confidentialité absolue des données, elles répondaient aux questions dans un deuxième temps et à la fin on leur a laissé la parole en cas où elles auraient des questions ou des commentaires.

La durée de recueil d'un questionnaire s'étendait de 5 à 15 min, les femmes étaient libres de répondre ou non au questionnaire. Quelques femmes n'avaient pas répondu par manque de temps. Au total 300 questionnaires ont été recueillis.

f. Saisie et traitement des données :

Après 4 mois de recueil, les données ont tout d'abord été saisies dans le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 puis des graphes ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft office Excel, Version 2007

Nous avons réalisé une double saisie des données pour exclure les erreurs, ainsi les deux enquêtrices ont complété séparément la base de données puis une comparaison des masques de saisie a été effectuée. Si une erreur ressortait de la confrontation entre les deux bases nous nous retournions vers les données sources (questionnaires).

	Age	niveauétude	nbenfant	A4	A5	A6	A7	A8	Taille	Poids	IMC
1	45	3	4	1	.	1	.	.	165	9	.
2	27	4	1	1	.	1	.	.	160	3	.
3	30	4	2	1	.	1	.	.	164	5	.
4	38	2	8	1	.	1	.	.	167	8	.
5	25	3	1	1	.	1	.	.	160	9	.
6	27	2	2	1	.	1	.	.	164	3	.
7	33	2	2	1	.	1	.	.	179	9	.
8	35	4	1	1	.	1	.	.	160	8	.
9	51	2	6	1	.	1	.	.	160	7	.
10	38	3	4	1	.	1	.	.	162	6	.
11	52	1	5	1	.	1	.	.	163	5	.
12	40	2	5	1	.	1	.	.	169	9	.
13	31	2	2	1	.	1	.	.	160	5	.
14	22	3	1	1	.	1	.	.	165	7	.
15	30	4	1	1	.	1	.	.	156	5	.

Figure 22 : saisie des données dans le logiciel SPSS version 21

g. Analyse des données :

➤ **L'Analyse descriptive :**

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée, Les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et leurs écart-types ; quand aux variables qualitatives, elles ont été décrites avec des pourcentages, le tout réalisé à l'aide du logiciel SPSS version 21.

➤ **L'Analyse Statistique :**

Une Analyse statistique a été réalisée afin d'identifier les variables pouvant influencer les réponses des enquêtées à l'aide des tests statistiques. Le lien entre deux variables qualitatives a été étudié par le test du χ^2 de Pearson, réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 21.

Nous tenons à remercier chaleureusement Dr BENBACHIR Fatima Zohra résidente en épidémiologie, pour son aide précieuse à la réalisation du masque de données et des deux types d'analyse.

3. RESULTATS :

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée, suivie d'une Analyse statistique afin d'identifier les variables pouvant influencer les réponses des enquêtées.

3.1. L'Analyse descriptive :

Les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et leurs écart-types ; quand aux variables qualitatives, elles ont été décrites avec des pourcentages, le tout réalisé à l'aide du logiciel SPSS version 21.

A . Données sociodémographiques et médicales

L'âge :

La moyenne d'âge de l'ensemble des femmes de l'étude est de **33,50 ± 7,076** ans. Les âges extrêmes oscillent de **19 ans** pour la plus jeune à **52 ans** pour la plus âgée.

34,30%(n=103) des femmes interrogées ont entre 20 et 30 ans, **46,7%(n=140)** ont entre 30 et 40 ans, **15,7% (n=47)** ont entre 40 et 50 ans, les plus jeunes (moins de 20 ans) représentent **2,7%(n=8)**, et enfin les plus âgées représentent **0,7 %(n=2)** des femmes ont plus de 50 ans.

La répartition des patientes selon l'âge est illustrée par le graphe suivant :

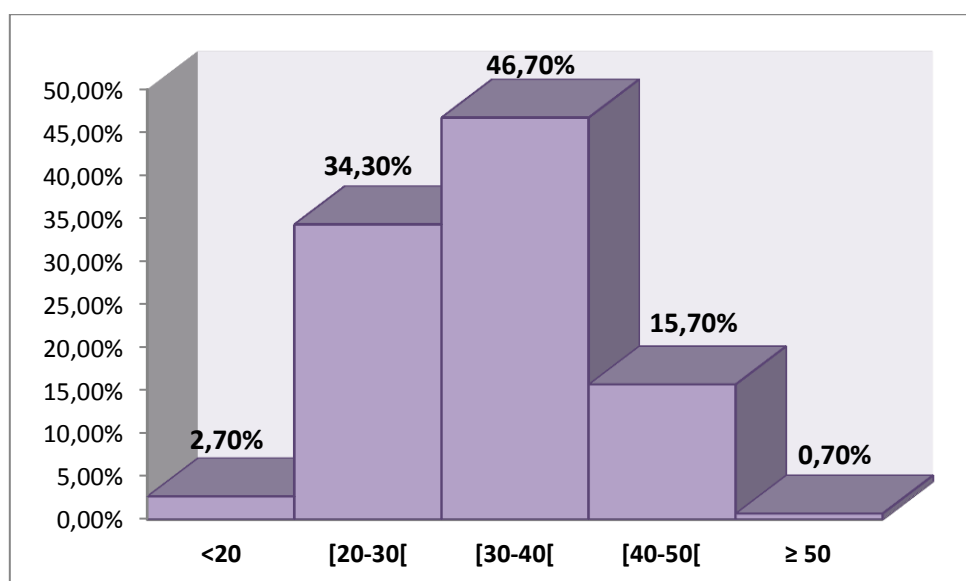


Figure 23 : Répartition de la population de l'étude selon l'âge

Le niveau d’instruction :

13,7%(n=41) des femmes interrogées ont le niveau primaire, 29,3 %(n=88) ont le niveau moyen, 30% (n=90) le niveau secondaire, 24,7%(n=74) ont le niveau universitaire et seulement 2,3%(n=7) des femmes interrogées sont des analphabètes.

La figure suivante représente la répartition des patientes selon leur niveau d’instruction :

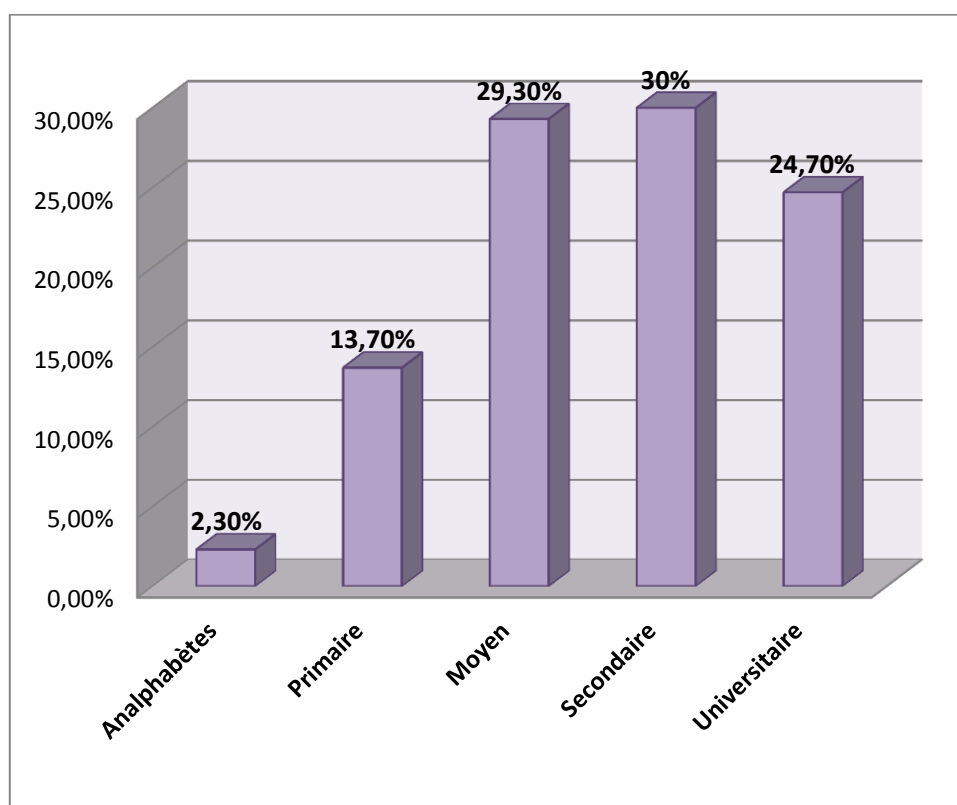


Figure 24 : Répartition des femmes selon le niveau d’instruction.

Le nombre d’enfants :

Le nombre moyen d’enfants par femme est de $2,39 \pm 1,343$. Le maximum est de 8 enfants par femme ,le minimum est de 0 .

Parmi les 300 femmes enquêtées, 1% (n=3) n’ont pas d’enfants, 28,3%(n=85) ont un seul enfant, 31,7% (n=95) ont 2 enfants , 18,7%(n=56) ont 3 enfants, et 14%(n=42) ont 4 enfants, les autres ont 5,6,7,8 avec un faible pourcentage (moins de 5%).

La figure suivante résume la répartition des femmes selon le nombre d'enfants:

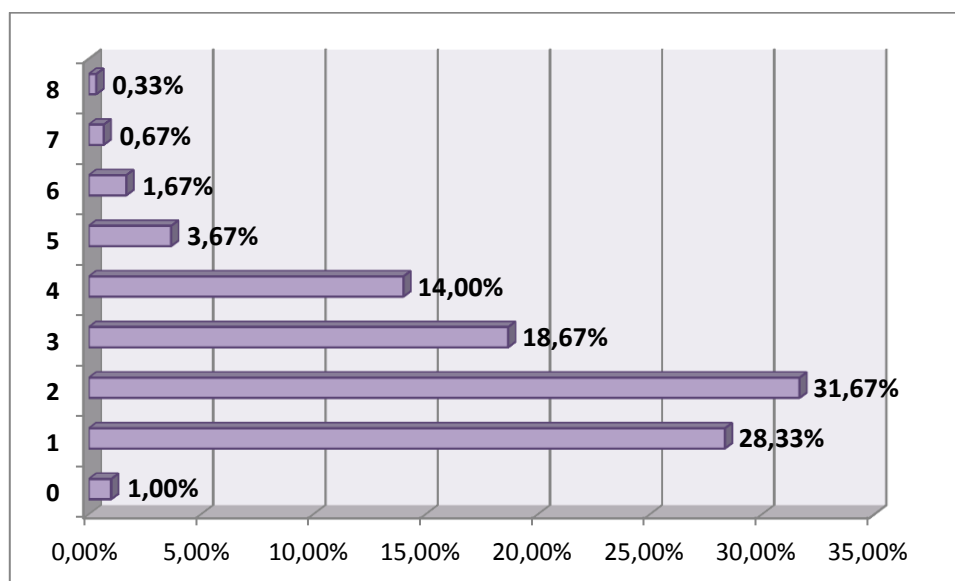


Figure 25 : Répartition des femmes selon le nombre d'enfants

L'Usage de la contraception :

- 80,67% (n=242) des femmes interrogées utilisent actuellement un moyen de contraception contre 19,33% (n=58) n'utilisant aucun moyen contraceptif.

La figure suivante représente la répartition des patientes selon la pratique de la contraception:

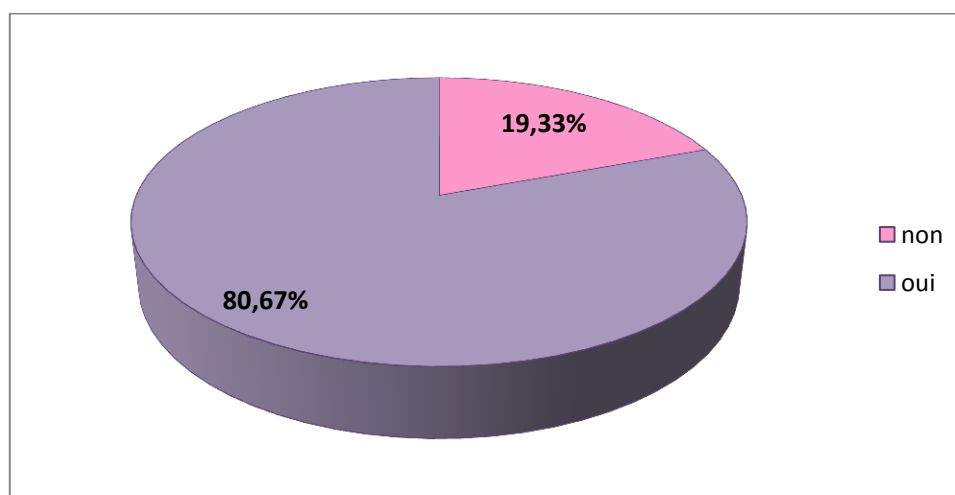


Figure 26 : Répartition des femmes selon l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif.

- Parmi les femmes qui n'utilisent aucun moyen contraceptif (n=58), **87,9 % (n=51)** n'utilisent pas une contraception a cause d'une grossesse en cours , **5,2% (n=3)** pour désir de grossesse, **6,9 %(n=4)** a cause d'une stérilisation définitive.

La figure suivante représente les raison de la non utilisation d'une contraception par les femmes :

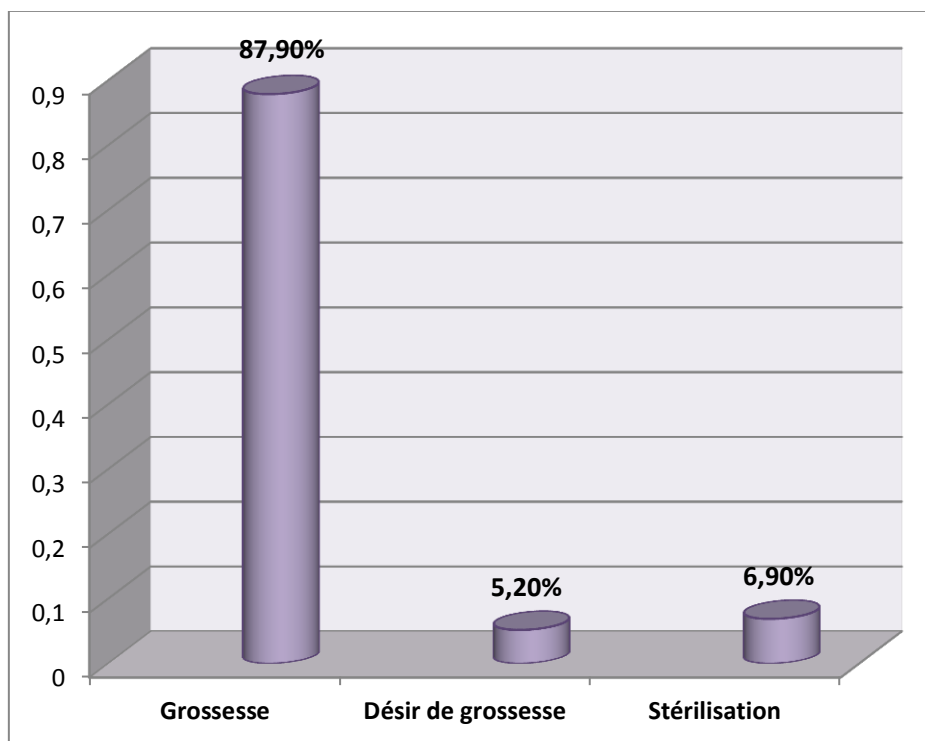


Figure 27 : les raison de la non utilisation d'une contraception par les femmes.

- Parmi les femmes qui utilisent une contraception actuellement (n=242), Le moyen contraceptif le plus utilisé est la pilule chez **75,62% (n=183)** de l'ensemble des femmes, suivi des méthodes naturelles (retrait ou calcul) pour **14,88% (n=36)** d'entre elles, suivi du stérilet avec un pourcentage de **4,55%(n=11)**. Le préservatif masculin est utilisé comme moyen unique de contraception chez **2,48%(n=6)** et associé aux méthodes naturelles chez **0,41 % (n=1)**, l'implant représente **1,65% (n=4)** des moyens de contraception utilisés. Une seule femme (**0,41%**) utilise la méthode naturelle d'allaitement sans associer une autre méthode contraceptive.

La figure suivante représente les différentes méthodes contraceptives utilisées par les femmes :

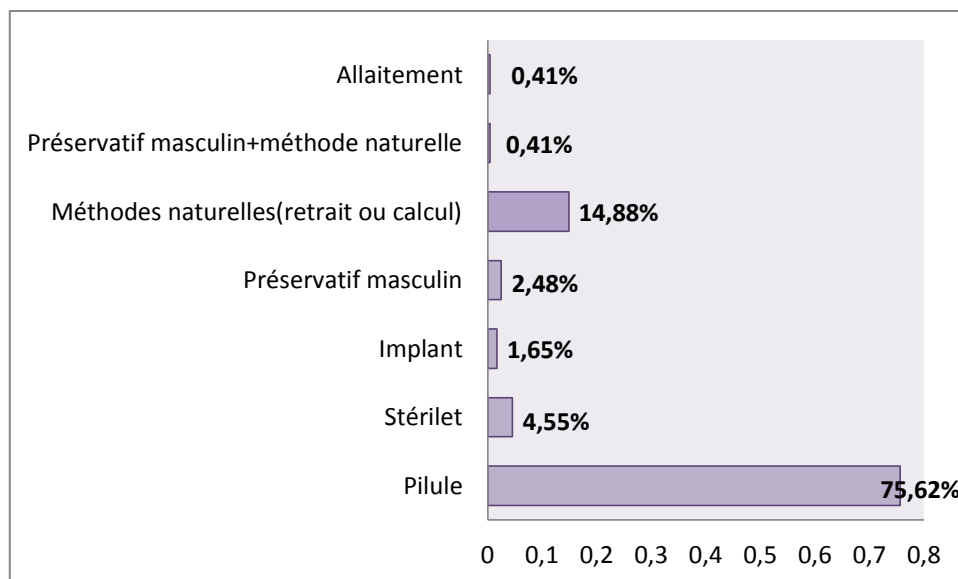


Figure 28 : Représentation des différentes méthodes de contraceptions utilisées par les femmes

- Parmi les patientes qui utilisent un autre moyen de contraception que la pilule (n=59), plus de la moitié avaient utilisé la pilule avant d'adopter le moyen de contraception actuel soit **64,41 % (n=38)**, contre **35,59% (n=21)** d'entre elles qui n'ont jamais utilisé la pilule auparavant. (Voir figure 29)

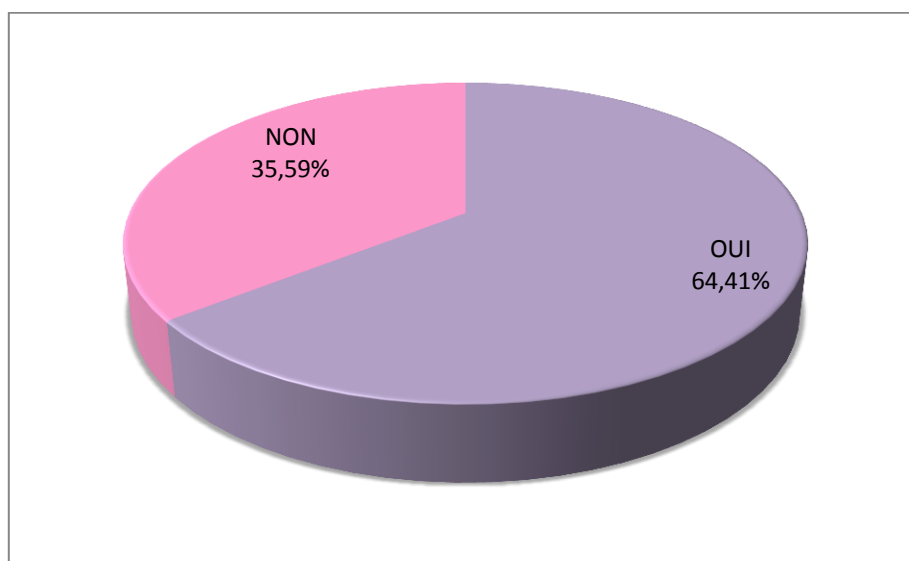


Figure 29 : Répartition de femmes selon l'usage ou non de pilule précédent le moyen contraceptif actuel.

- Parmi les femmes n'ayant jamais utilisé la pilule comme moyen de contraception (**n=21**), plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer le non choix de la pilule: **65,41% (n=14)** déclarent avoir peur des effets secondaires, **18,27% (n=4)** pour des raisons médicales (diabète, HTA, troubles de bilans lipidiques..). **16,32% (n=3)** des femmes n'ayant jamais utilisé la pilule comme moyen de contraception déclarent avoir peur de l'oublier. (Voir figure 30)

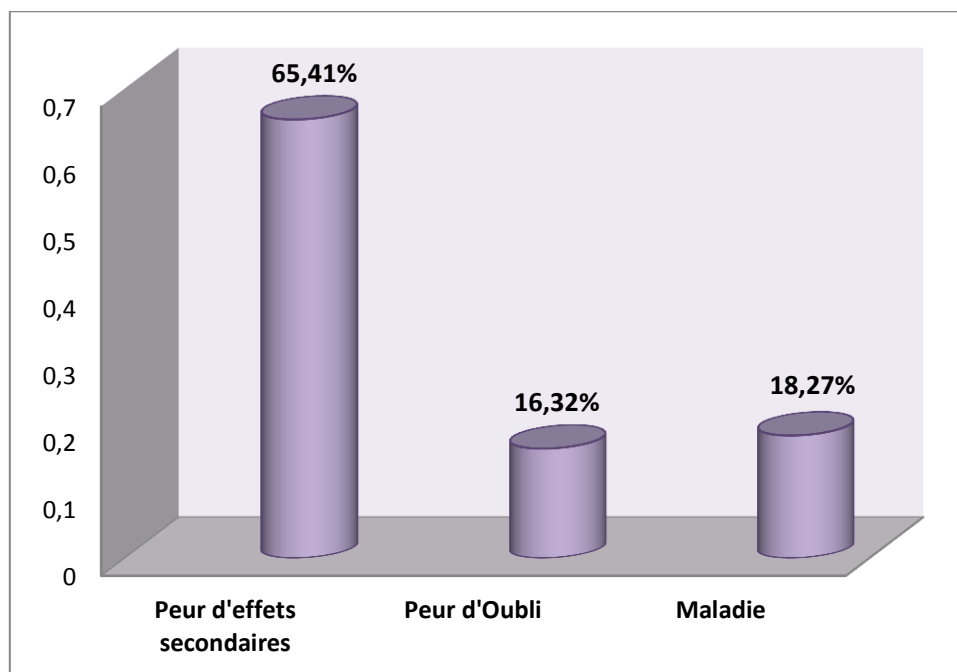


Figure 30 : Répartition des femmes selon les raisons de la non utilisation de la pilule comme un moyen de contraception.

- Parmi les patientes Ayant déjà utilisé la pilule avant d'adopter le moyen contraceptif actuel (méthodes naturelles) (**n=38**), plusieurs raisons sont évoquées pour justifier l'abandon de la pilule : **71,19%(n=27)** déclarent avoir eu des effets secondaires, **18,64%(n=7)** pour apparition de pathologies (diabète, HTA, troubles de bilans lipidiques...), **10,17%(n=4)** des patientes qui ont déjà utilisé la pilule avant d'adopter le moyen contraceptif actuel déclarent avoir eu des problèmes d'observance (des épisodes d'oubli) justifiant l'abandon de la pilule, elles utilisent actuellement le stérilet et l'implant. (Voir figure 31)

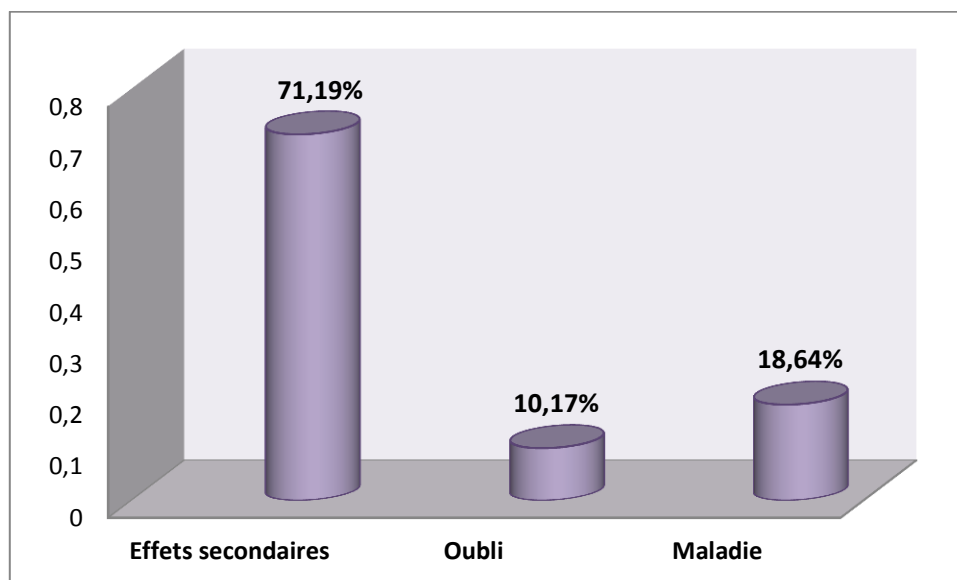


Figure 31 : Répartition des femmes selon les raisons de l'abandon de la pilule comme moyen contraceptif.

B. Utilisation de la pilule et évaluation de la conformité du CO

Les questions de la partie II concernent les patientes qui utilisent La pilule comme moyen de contraception actuel (n=183)

Utilisation de la pilule :

Nom de la pilule utilisée et type de génération :

A partir des noms des pilules donnés par les femmes enquêtées, nous les avons réparties par types de pilule utilisée.

Parmi les femmes interrogées utilisant la pilule comme moyen de contraception au moment de l'enquête (n=183), **77,05% (n=141)** prennent une contraception oestroprogestative combinée (COC). Elles sont **14,21%(n=26)** à avoir une contraception microprogestative. **4,37%** d'entre elles (n=8) prennent une contraception orale macroprogestative, Et les **4,37% (n=8)** restantes ne connaissent pas le nom de leur pilule.

Parmi les 141 femmes utilisant une COC: 26,24% d'entre elles (n=33) utilisent MICROGYNON® (**2G** :Lévonorgestrel/ Ethinylestradiol, 0,03/0,15 minidosée monophasique), elle est la pilule la plus utilisée par l'ensemble des femmes interrogées, Suivi de MERCILON® (**3G** :Ethinylestradiol/ Désogestrel), qui est utilisée par **23,40 %** des femmes interrogées (n=37), puis MELLIANE® (**3G** :Ethinylestradiol/Gestodène) utilisée par **14,89 % (n=21)** des patientes. MARVELON® (**3G** : Ethinylestradiol/Désogestrel) utilisée par **11,35 % (n=16)**. **9,93% (n=14)** utilisent ADEPAL® (**2G** : Lévonorgestrel/ Ethinylestradiol , minidosé biphasique). **7,8%(n=11)** des femmes utilisent MINIDRIL® (**2G** : Lévonorgestrel/Ethinylestradiol minidosée monophasique). **2,84%(n=4)** des femmes utilisent JASMINE® (Drospirénone/Ethinylestradiol) la seule pilule de quatrième génération disponible sur le marché Algérien.

Seulement **1,42% (n=2)** des femmes utilisent LOGYNON® (**2G** : Ethinylestradiol/Lévonorgestrel, minidosée Triphasique), **1,42%** utilisent TRINORDIOL® (**2G** : générique de logynon). Et enfin une seule femme (**0,71%**) utilise ORALCAN® (**2G** : générique de MINIDRIL®).

Parmi les femmes utilisant une COC (n=141), une prédominance d'utilisation des pilules de 3^{ème} génération (3G) s'affichait avec un pourcentage de **49,65% (n=70)**, représentées par MERCILON®, MELLIANE® et MARVELON®, Puis les pilules de 2^{ème} génération (2G) **47,52% (n=67)** avec une légère différence et qui sont représentés par : MICROGYNON®, ADEPAL®, MINIDRIL®, ORALCAN®, LOGYNON®, TRINORDIOL®. Les **2,84% (n=4)** restantes utilisent une contraception orale de 4^{ème} génération (4G) représentée par JASMINE®.

Aucune femme n'en connaissait le type de génération de la pilule qu'elle prenne.

Pour les femmes qui utilisent une pilule microprogestatives (n=26) ; 84,62% (n=22) utilisent CERAZETTE® (Désogestrel) contre 15,38% (n=4) utilisant MICROVAL® (Lévonorgestrel).

Pour les femmes qui utilisent une pilule maroprogestatives (n=8), toutes utilisent ORGAMETRIL® (Lynestrérol) et souffrent de maladies utérines et ovariens associées.

La figure suivante représente une classification par génération des pilules utilisées par les femmes interrogées :

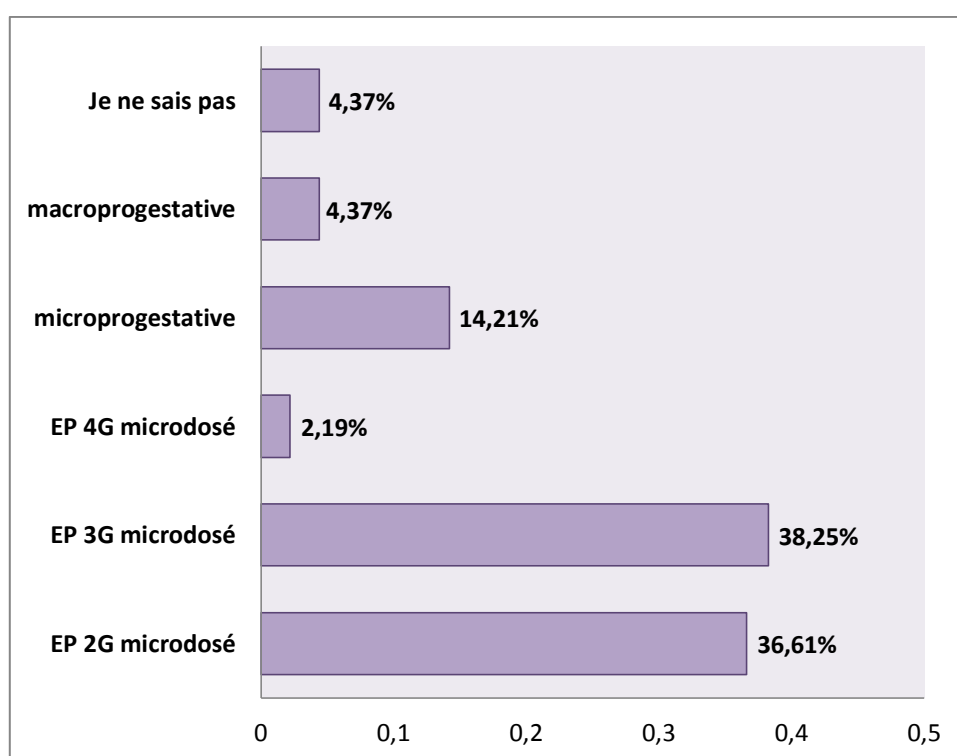


Figure 32 : classification des pilules utilisées par génération.

Changement de spécialité de pilule :

- Parmi les 183 femmes qui utilisent la pilule comme un moyen de contraception actuel, **79,23%(n=145)** d'entre elles ont changé au moins une fois de spécialité contre **20,77%(n=38)** n'ayan jamais changé de spécialité de pilule.

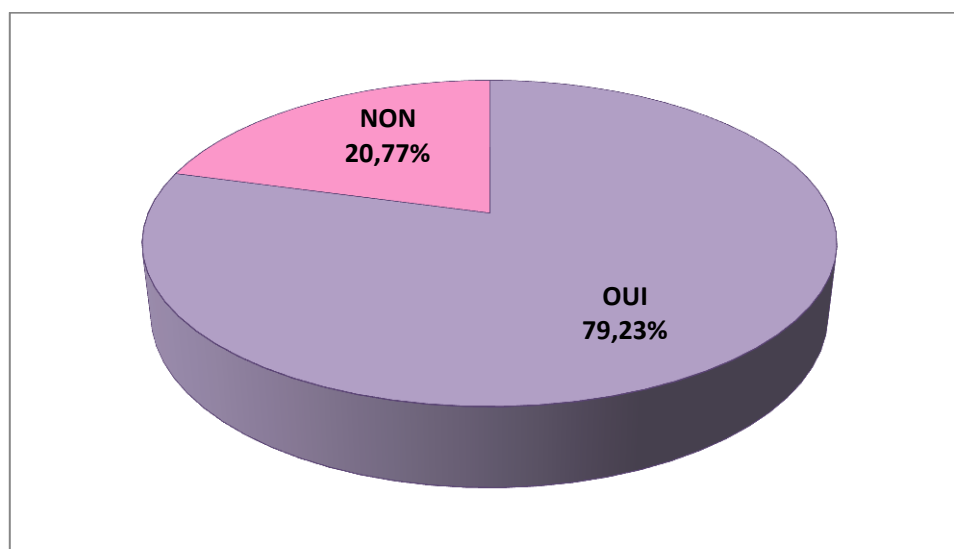


Figure 33 : Répartition des femmes selon le changement ou non de spécialité de pilule.

- Pour les 145 femmes qui ont changés de spécialité, Plusieurs raisons sont données, Les plus fréquentes sont la survenue d'effets indésirables (maux de tête, prise de poids) avec un pourcentage de **71,03% (n=103)**

Les autres motifs cités sont :

28,97%(n=42) d'entre elles ont changé de type de spécialité par ce qu'elles arrêtaient l'allaitement.

6,9%(n=10) d'entre elles ont changé le type de spécialité par passage à une contraception orale macroprogestative pour traiter une maladie (kyste, fibrome...).

7,59%(n=11) d'entre elles ont changé le type de spécialité par ce qu'elles n'ont pas trouvé leur spécialité dans les pharmacies.

1,38% (n=2) d'entre elles ont changés pour une contraception orale remboursable.

Une femme soit **0,7%** d'entre elles a changé le type de spécialité par ce qu'elle en voulait une qui fait grossir.

Dans **1,38%(n=2)** des cas, le changement est intervenu sur le conseil de leur médecin sans que les femmes semblent avoir une connaissance d'une justification précise de ce choix.

Et enfin il ya celles qui n'ont pas précisé la cause du changement **4,14%(n=6)**

La figure suivante représente les causes de changement de la pilule citées par les femmes :

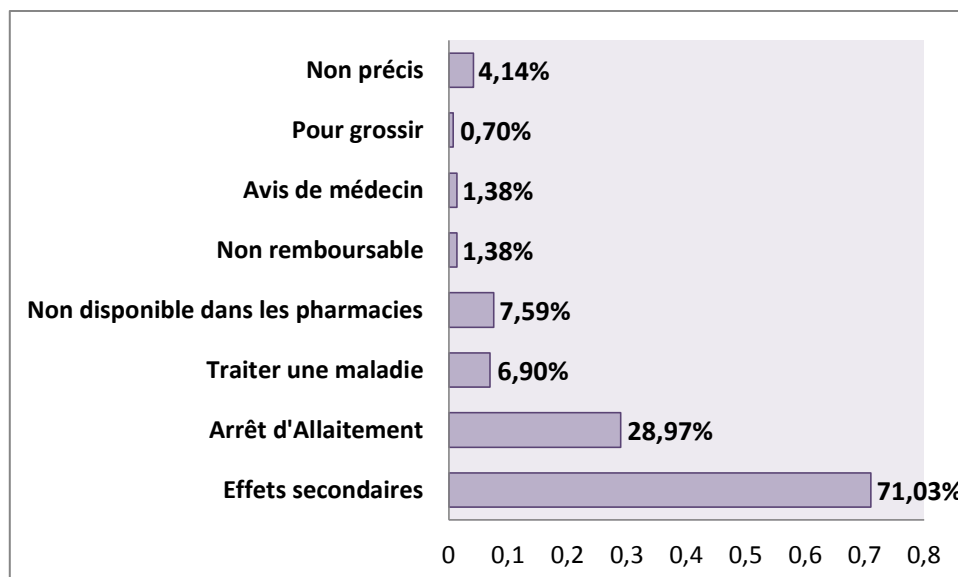


Figure 34 : Répartition des femmes selon les causes de changement de la pilule.

Les effets indésirables de la pilule :

- Pour l'ensemble des femmes qui utilisent la pilule comme moyen de contraception actuel (n=183), **61,20%(n=112)** d'entre elles déclarent subir des effets secondaires à la pilule contre **38,80%(n=71)** disant n'avoir subi aucun effet secondaire lié à la pilule. (voir figure 35)

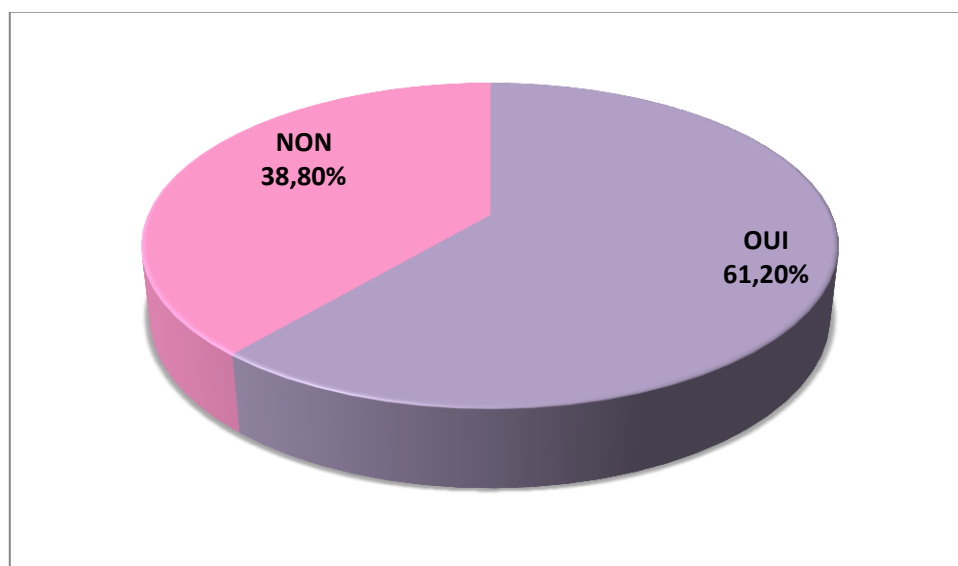


Figure 35 : répartition des femmes selon qu'elles aient ou pas ressenti des effets secondaires liés à la pilule.

- Parmi les femmes ayant déclaré subir des effets secondaires à la pilule (n=112) , plusieurs réponses sont possible :
55,36% (n=62) d'entre elles souffrent de troubles de l'humeur (anxiété, stress...).
 La prise de poids est un effet indésirable ressenti par **41,96%(n=47)** d'entre elles.
 D'autres problèmes tels que les céphalées **37,50 %(n=42)**, les troubles des règles **29,46%(n=33)**, les troubles digestives **24,11%(n=27)** ont également été signalés.
4,46% (n=5) des femmes ont eu une hyperpilosité suite à l'utilisation de la pilule.

La figure suivante montre les différents effets secondaires ressentés par les femmes :

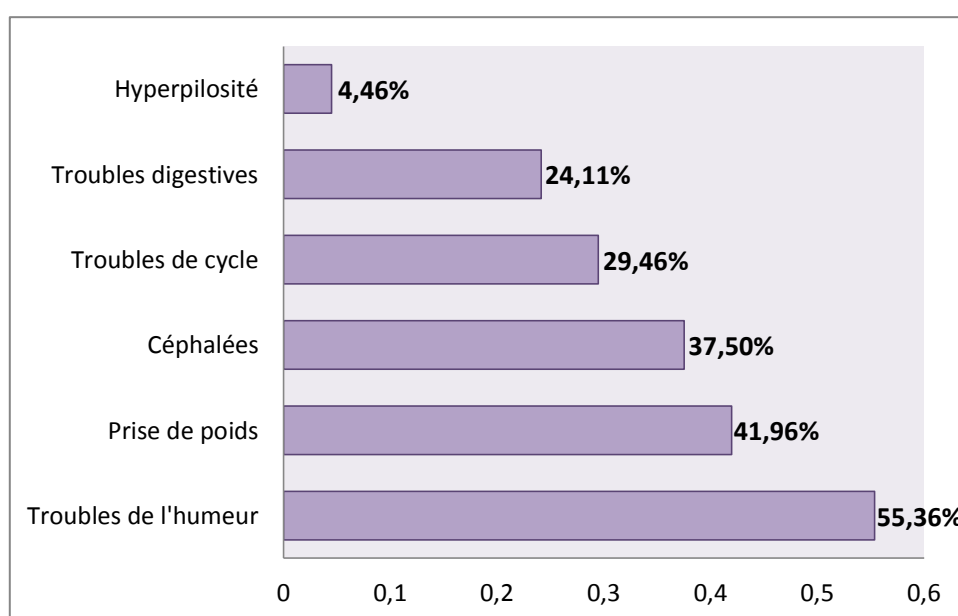


Figure 36 : Les effets secondaires ressentis par les patientes.

Prescription de la pilule :

Sur l'ensemble des femmes qui utilisent la pilule comme un moyen contraceptif actuel (n=183), **65,03% (n=119)** d'entre elles citent le gynécologue comme prescripteur de leur pilule, suivies des autres professionnels de la santé ; le médecin traitant **8,20%(n=15)**, la sage femme **11,48%(n=21)** et le pharmacien **3,83%(n=7)**.

6,01% (n=11) des femmes déclarent avoir choisi leur spécialité suite à un avis de leur entourage (famille, amies...), **5,46% d'entre elles (n=10)** déclarent choisir leur pilule toutes seules. (Voir figure 37)

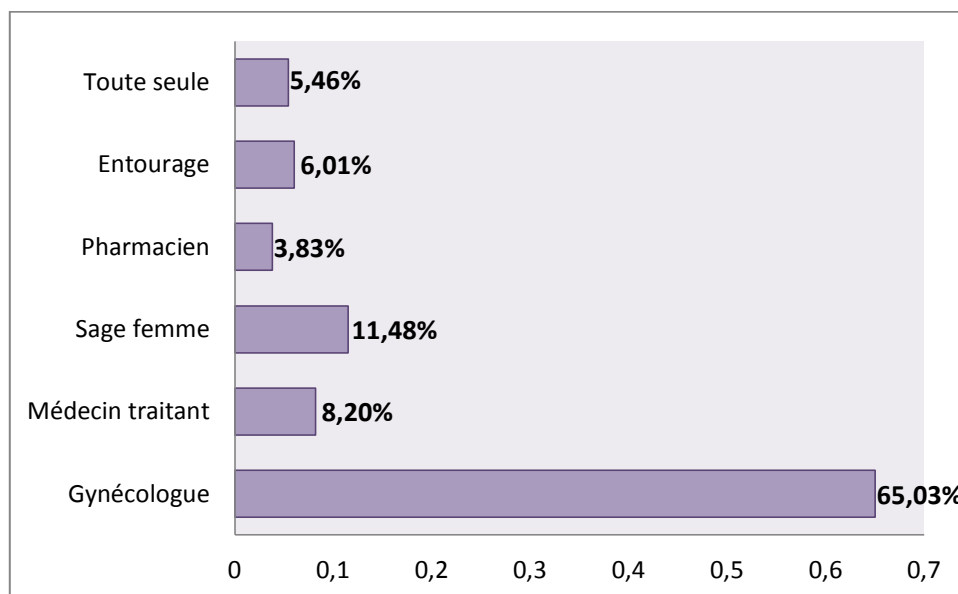


Figure 37 : Répartition des femmes selon l'indicateur de leur pilule.

La Délivrance de la pilule :

Parmi les 183 femmes utilisant une contraception orale actuellement, **61,21%(n=112)** d'entre elles déclarent se faire délivrer leur pilule avec une ordonnance contre **38,79% (n=71)** sans ordonnance. (voir figure 38)

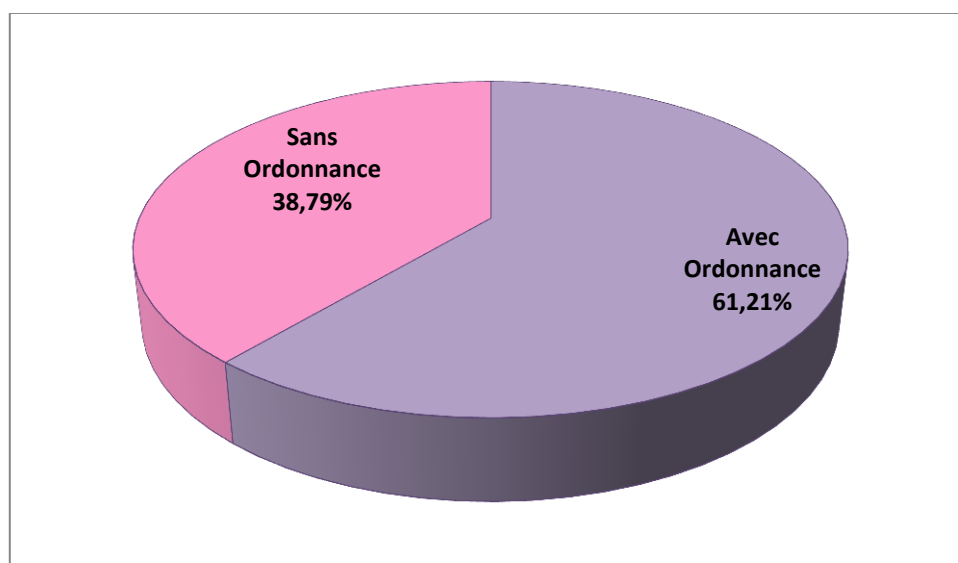


Figure 38 : Répartition des femmes selon la délivrance de la pilule.

Conseils d'utilisation lors de la Prescription de la pilule :

Parmi les femmes qui citent le médecin ou la sage femme comme prescripteur de leur pilule (n=155), plus de la moitié soit **57,33%(n=89)** d'entre elles déclarent qu'elles n'ont pas bénéficié d'un conseil d'utilisation contre **42,67%(n=66)** à qui on a expliqué les modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli et bien d'autres conseils. (Voir figure 39)

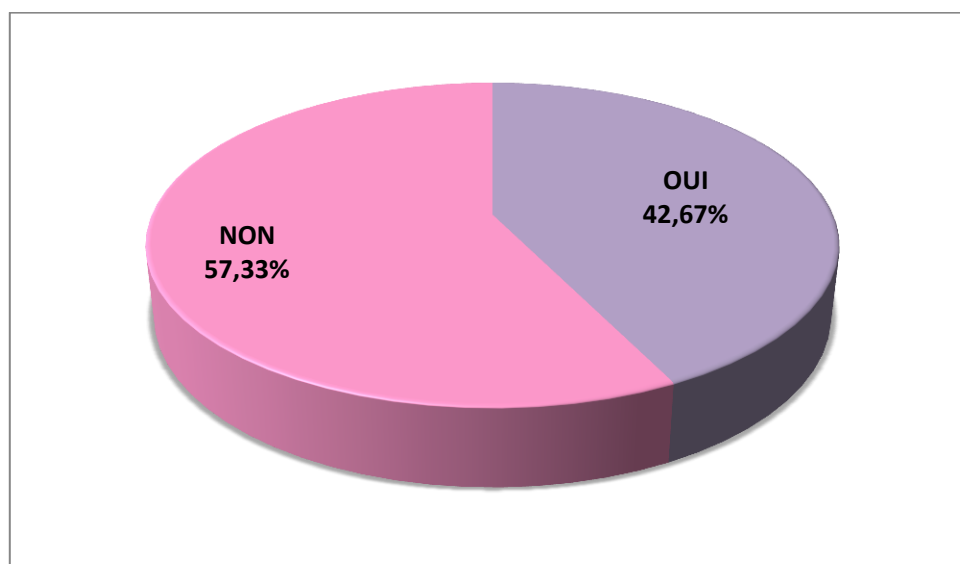


Figure 39 : Répartition des femmes selon qu'elles aient ou pas bénéficié de conseils d'utilisation lors de la prescription de leur pilule.

Conseils d'utilisation lors de la délivrance de la pilule :

Parmi les 183 femmes utilisatrices de la pilule actuellement, plus de la moitié soit **68,79%(n=126)** d'entre elles déclarent qu'elles n'ont jamais bénéficié de conseils d'utilisation lors de la délivrance de la pilule par le pharmacien contre **31,21% (n=57)** ayant bénéficié de conseils sur les modalités de prise (quand commencer la plaquette, visualiser les comprimés actifs et inactifs.....), la conduite à tenir en cas d'oubli et bien d'autres conseils.

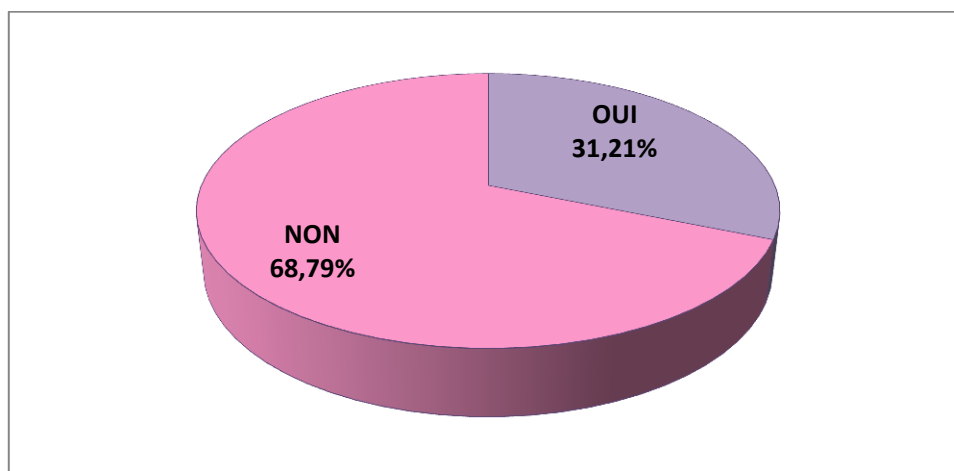


Figure 40 : Répartition des femmes selon qu’elles aient ou non bénéficié de conseils d’utilisation lors de la Délivrance de leur pilule.

Moyens d’information Concernant la pilule :

Plusieurs réponses associées étaient possible à cette question :

En cas de problème, les femmes consultent le plus souvent le pharmacien (45,90%)(n=84), suivi du gynécologue dans 44,26% (n=81) des cas. D’autres professionnels de santé sont cités : le médecin généraliste est consulté dans 32,24% des cas (n=59), suivi des sages femmes dans 8,74 % des cas (n=16). Le recours aux médias (internet) était déclaré dans 3,28%(n=6) des cas, 20,22%(n=37) des femmes sollicitent l’entourage comme source d’information, enfin 4,92%(n=9) des femmes déclarent lire seulement la notice en cas de problème.

La figure suivante représente les moyens d’information sollicité en cas d’interrogation:

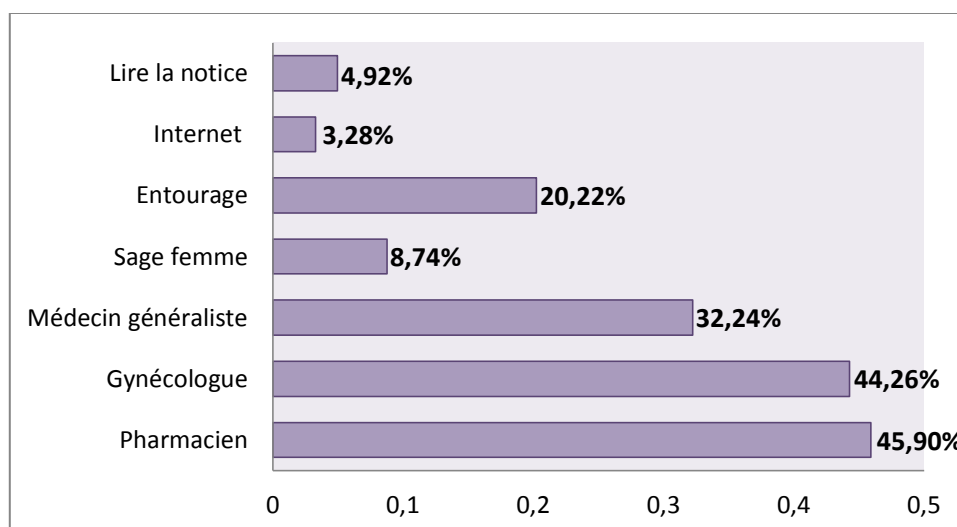


Figure 41 : les moyens d’information sollicités en cas d’interrogation

Echec de la pilule :

- Parmi les 246 femmes prenant ou ayant déjà pris la pilule auparavant, **27,64%** d'entre elles (**n=68**) déclarent avoir eu une grossesse non programmée sous pilule contre **72,36%** (**n=178**) n'ayant jamais eu un échec sous pilule. (Voir figure 42)

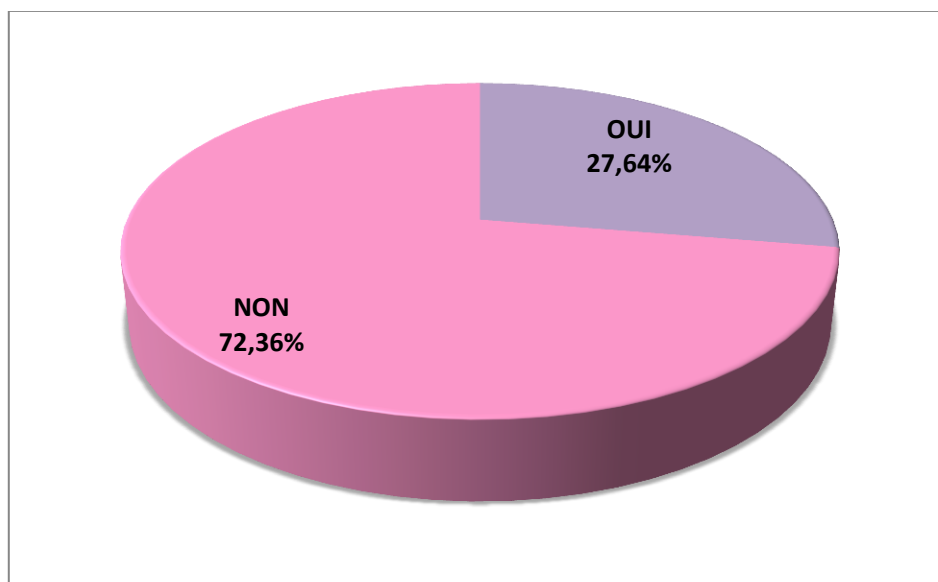


Figure 42 : Répartition des femmes selon qu'elles aient ou non eu une grossesse non programmée sous pilule

- Parmi les 68 femmes ayant eu une grossesse non désirée sous pilule, **44,12 % (n=30)** d'entre elle ne connaissent pas exactement la cause de cet échec, contre **55,88% (n=38)** évoquant plusieurs causes:

l'oubli arrive en première position avec un pourcentage de **33,82%(n=23)**.

10,29%(n=7) d'entre elles incriminent une Interaction Medicamenteuse (les Antibiotiques (n=6) et un antiépileptique (n=1)). **8,82%(n=6)** soupçonnent le microprogestatif qu'elles jugeaient faible, une femme évoque les vomissements (**1,47%**), et une femme (**1,47%**) déclare avoir eu un échec suite a la substitution de sa pilule du MINIDRIL® (Lévonorgestrel/ Ethinylestradiol) par un générique ORALCAN ®

La figure suivante représente les raisons de l'échec contraceptif sous pilule qui cités par les femmes :

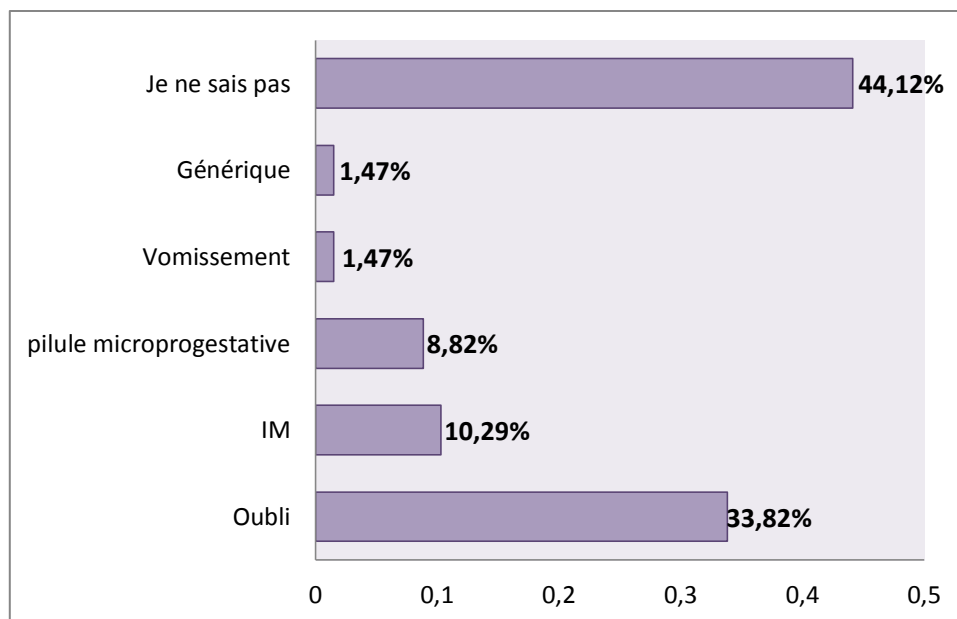


Figure 43 : Répartition des femmes selon les causes de l'échec contraceptif sous pilule.

Satisfaction :

Parmi les 246 femmes interrogées prenant ou ayant déjà pris la pilule auparavant, **52,90%(n=130)** d'entre elles déclarent être très satisfaites de leur pilule, **42,10%(n=104)** d'entre elles en sont moyennement satisfaites, **3,30%(n=8)** d'entre elles sont peu satisfaites et **1,70%(n=4)** d'entre elles sont insatisfaites. (voir figure 44)

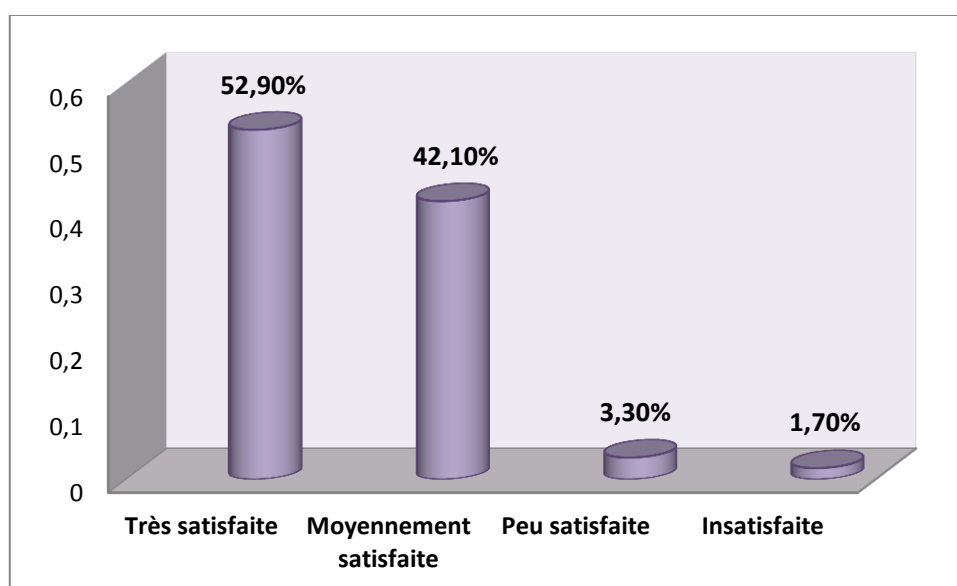


Figure 44 : répartition des femmes selon leur satisfaction par rapport à la pilule.

évaluation de la conformité du CO :

Pour interpréter ces résultats, nous avons tenu compte des recommandations suivantes :

1/ Deux questions ont été posées à ce sujet dans le but d'évaluer l'indice de masse corporelle (IMC) afin de pouvoir ensuite le mettre en relation avec la prise ou non de contraception orale : la taille et le poids

l'IMC est obtenu en appliquant la formule $IMC = \text{Poids} / \text{taille}^2$.

La question de la taille a été posée en question ouverte. Demander le poids nous a semblé indiscret et cela risquait d'induire une absence de réponse. Nous avons donc proposé des fourchettes de poids et l'IMC a été calculé avec la valeur supérieure (IMC2).

Un IMC supérieur à 25 implique un FR thromboembolique veineux et artériel que nous avons comptabilisé.

Un IMC supérieur à 30 avec un âge supérieur à 35 ans ou présence d'au moins un facteur de risque implique une CI absolue à la prise de COC.

Parmi les 242 femmes ayant répondu utiliser un moyen contraceptif, **46** d'entre elles (**19%**) ont un IMC2 supérieur à 30, parmi elles, 30 femmes sont sous COC, 6 prennent une pilule progestative, 4 femmes utilisent des méthodes naturelles, 5 femmes utilisent le stérilet et une ne connaît pas le nom de sa pilule.

Sur les 30 femmes ayant un IMC supérieur à 30 et prenant un COC, **11** ont un âge > 35 ans et 10 femmes ont au moins un facteur de risque pour un total de **22 femmes ayant une CI absolue aux COC**.

Parmi les femmes qui utilisent un moyen contraceptif (n=242), **118 (48,76%)** ont un IMC2 supérieur à 25, **71** femmes parmi eu prennent une COC. ce qui équivaut à un facteur de risque de survenue d'accidents thromboemboliques.

2/ Les questions « Souffrez-vous d'une des maladies suivantes ? » et « Savez-vous si l'un de vos parents souffre d'une des maladies suivantes ? », explorent les contre-indications et permettent d'établir les FR thromboemboliques.

L'hypertension artérielle (HTA) non contrôlé/ non équilibré, le diabète compliqué, le diabète plus un facteur de risque, la migraine avec aura, les troubles du bilan lipidique (cholestérol et triglycérides) sévères, les antécédents personnels de thrombose veineuse et artériels, les antécédents familiaux de thrombose artériels, les problèmes de coagulation, les antécédents personnels de cancer hormonodépendants (cancer du sein, de l'utérus) et le millepertuis, sont des contre-indications absolue à la prise de COC. (Voir les contre indication de la COC Page 34)

Parmi les jeunes femmes ayant répondu prendre la pilule (n=183), **42 (22,95%) ont une CI absolue à la prise de COC. 11 (6,01%)** prennent une pilule progestative et suivent les recommandations de prescription. Une femme ne connaît pas le nom de la pilule qu'elle prend.

En revanche **30 (16,39 %)** femmes ayant une CI absolue et prennent un COC et (11 parmi elles présentent plus d'une CI absolue à la prise de COC) :

- 8 femmes présentent des antécédents personnels de thrombose artérielle.
- Une femme souffre d'une migraine avec aura.
- Une femme souffre d'une HTA non contrôlé.
- Une femme souffre d'un diabète avec complications
- 11 femmes ont un IMC >30 avec âge > 35 ans.
- 10 femmes ont un IMC >30 avec au moins un facteur de risque.
- 3 femmes ont un diabète avec un facteur de risque.
- 7 femmes ont au moins trois facteurs de risque.
- une femme prend le millepertuis.

73,77% (n=135) des femmes prenant la pilule présentent au moins un FR. Chez ces femmes qui risquent à tout moment des complications thromboemboliques

3/ La prise de COC avec l'allaitement entraînent une perturbation de la lactation. les microprogestatives sont indiqués chez les femmes qui Allaitent et ne veulent pas altérer la production du lait maternel.

Sur l'ensemble des femmes interrogées (n=183), **14,21%** d'entre elles (**n=26**) allaitaient au moment de l'interrogatoire.

Parmi les femmes qui allaitent (n=26), **76,92%(n=20)** utilisent comme contraception orale microprogestative (19 femmes utilisent Cérazette (Désogestrel) et une seule femme utilise microval (Lévonorgestrel). Les **6** femmes restantes (**23,07%**) utilisent COC ce qui peut altérer la qualité et la quantité du lait produit.

C. Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation de la pilule.

Les questions de la partie III sont concernent es femmes qui utilisent la pilule comme moyen de contraception au moment de l'enquête, ainsi que les femmes l'ayant utilisé précédemment pour une urée d'au moins trois mois (n=246).

Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation globale de la pilule au quotidien

Connaissances des différentes méthodes de contraception :

Plusieurs réponses associées étaient possible à cette question :

Les méthodes naturelles sont connues par **72,36%(n=178)** des femmes interrogées, le préservatif masculin par **71,14%(n=175)** d'entre elles, le stérilet est connu par **70,73% (n=174)** d'entre elles. **30,08%(n=74)** connaissent l'implant et **12,6%(n=31)** d'entre elles connaissent les progestatifs injectables.

Les autres méthodes : Le patch, l'anneau vaginale, crèmes spermicides, diaphragme, préservatif féminin, ne sont reconnues que par un faible pourcentage des femmes (<10%).
(Voir figure 45)

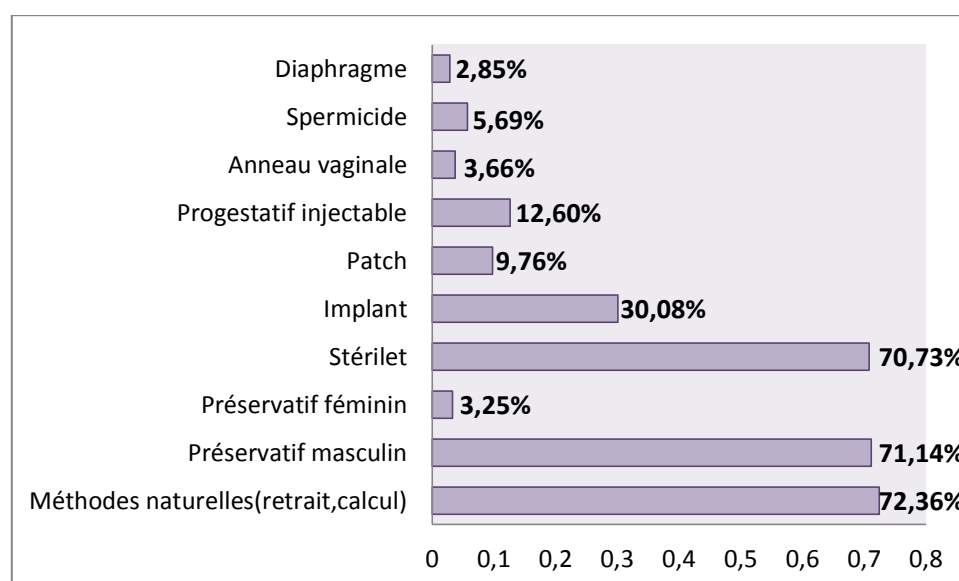


Figure 45 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur les différentes méthodes contraceptives.

- Pour la question « **D’après vous Peut-on tomber enceinte pendant la semaine où on arrête la pilule? (entre 2 plaquettes)** », La réponse correcte est donnée par **58,13%(n=143)** des femmes interrogées. **24,39%(n=60)** des femmes pensent qu’on peut tomber enceinte pendant la semaine ou on arrête la pilule, les autres (**17,48%**)(n=43) ne connaissent pas la réponse exacte. (voir figure 46)

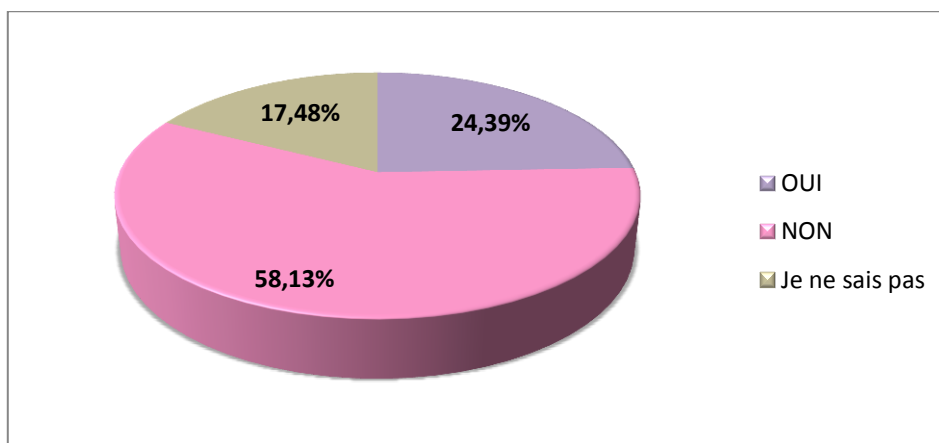


Figure 46 : Répartition des femmes selon leurs réponses à la question « **D’après vous Peut-on tomber enceinte pendant la semaine où on arrête la pilule? »**

- A la question « **D’après vous Doit on attendre la fin des règles pour débiter une nouvelle plaquette de pilule ?** »

Sur l’ensemble des femmes interrogées (n=246) : **51,62 %(n=127)** d’entre elles savaient que la nouvelle plaquette doit être enchaînée après les 7jours d’arrêt, que les menstruations soient terminées ou pas. En revanche **45,53%(n=112)** d’entre elles pensent devoir attendre la fin des règles pour débiter une nouvelle plaquette. Les autres **2,85%(n=7)** ne connaissaient pas la réponse exacte. (Voir figure 47)

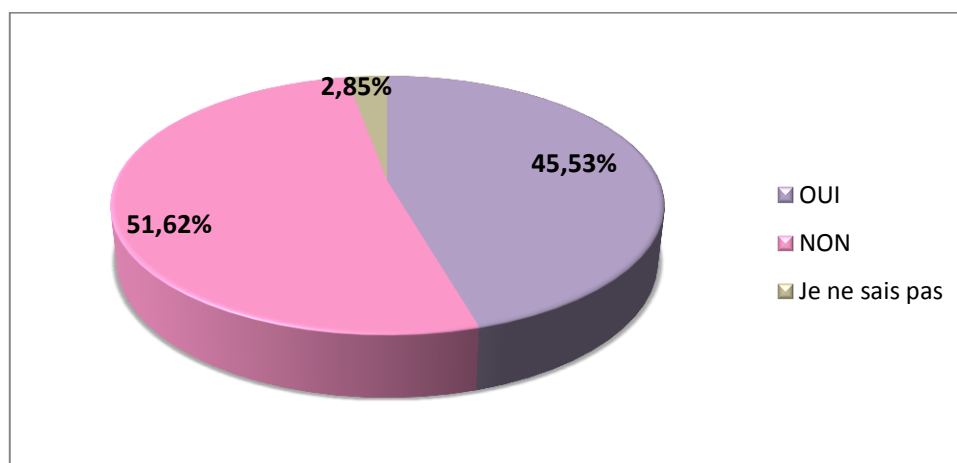


Figure 47 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la période d’arrêt de la pilule.

- A la question « **Si vous tombez enceinte alors que vous prenez la pilule, d'après vous est ce que c'est dangereux pour le fœtus ?** », seulement **19,51%(n=48)** des femmes interrogées ont répondu de façon adaptée « Non ». **45,53%(n=112)** ont répondu « Oui » et **34,96%(n=86)** des réponses étaient « je ne sais pas ». (voir figure 48)

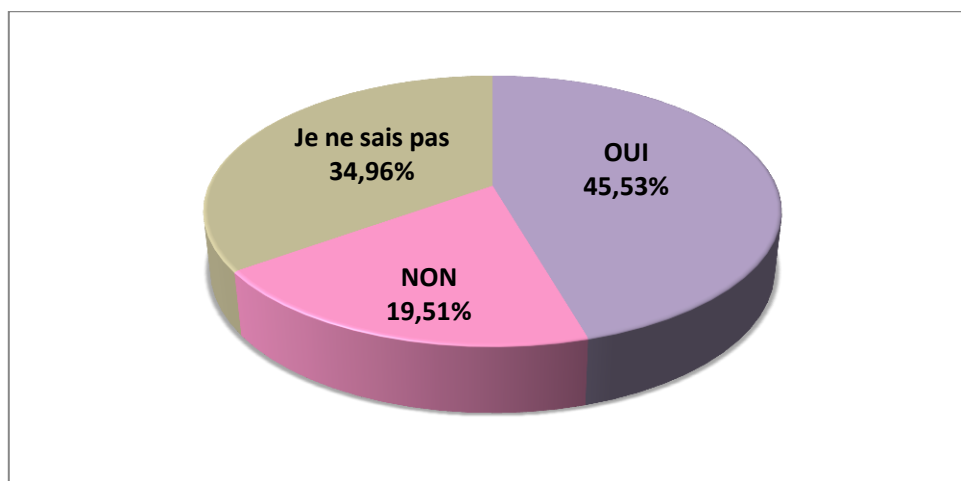


Figure 48 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la tératogénicité de la pilule.

- Pour la question « **D'après vous, est ce que vous n'avez pas besoin de prendre la pilule si vous allaitez ?** », **75,61%(n=186)** des femmes interrogées ont répondu « Non » et savaient qu'un simple allaitement ne peut pas protéger d'une éventuelle grossesse. **17,89%(n=44)** ont répondu « Oui » et **6,50%(n=16)** ont répondu « je ne sais pas » (voir figure 49)

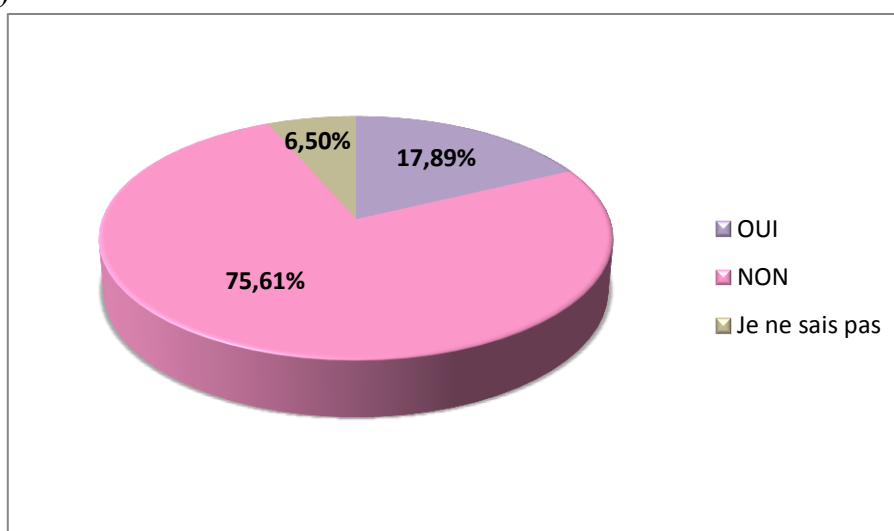


Figure 49 : répartition des femmes selon leurs connaissances sur la pilule et l'allaitement.

- Pour la question « **Pensez vous que la pilule protège contre les maladies sexuellement transmissible ?** » **51,63%(n=127)** des femmes interrogées ont répondu de façon adaptée « Non ». **5,69%(n=14)** des femmes pensent que la pilule protège contre les maladies sexuellement transmissible et **42,68%(n=105)** ont répondu « je ne sais pas ». (voir figure 50)

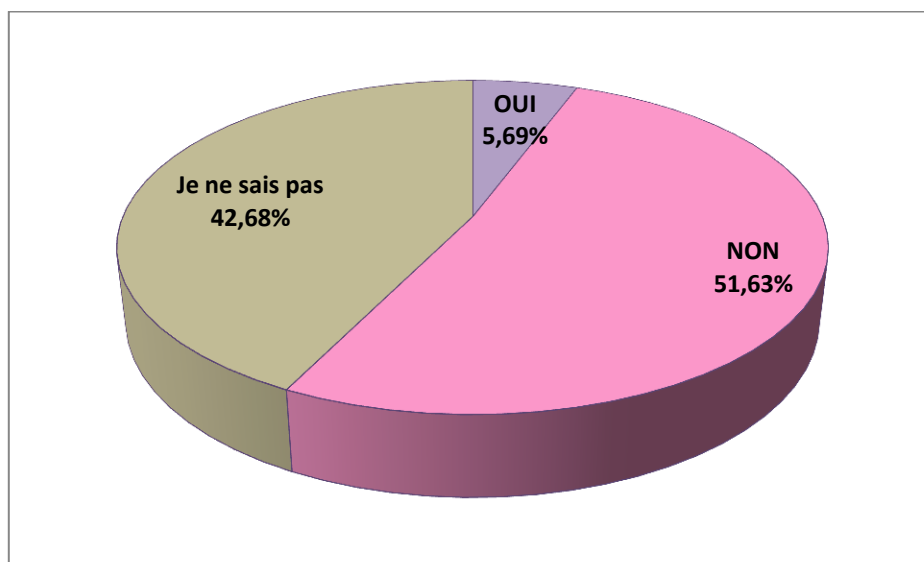


Figure 50 : Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la pilule et les IST

Les connaissances des femmes sur les attitudes à avoir face aux situations d'échec contraceptif.

- La fréquence d'oubli de la pilule :

Sur l'ensemble des femmes interrogées (n=246), **23,17%(n=57)** d'entre elles déclarent n'avoir jamais oublié leur pilule, **68,29%(n=168)** d'entre elles déclarent l'oublier occasionnellement et **8,54%(n=21)** d'entre elles déclarent l'oublier régulièrement (plus de deux fois par mois). (figure 51)

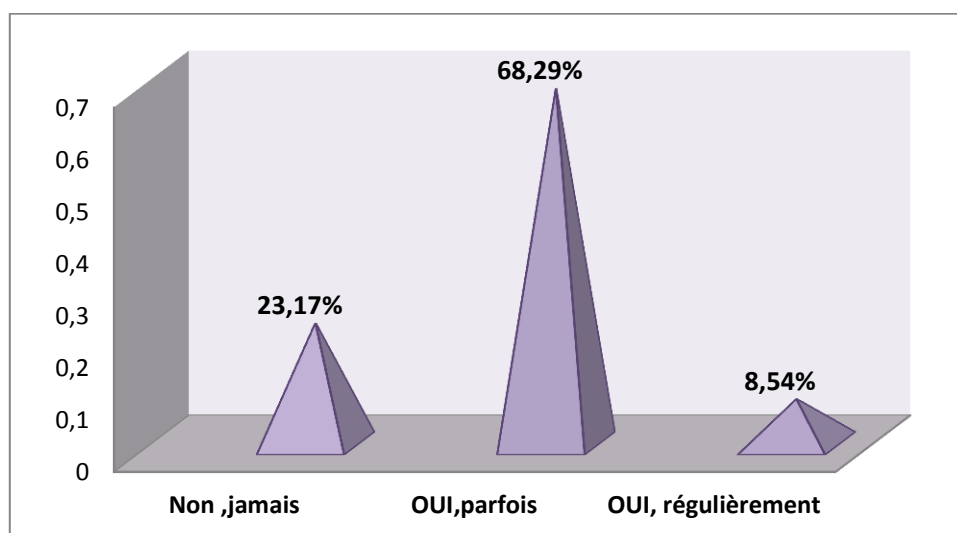


Figure 51 : Répartition des femmes selon la fréquence d'oubli de la pilule.

- **Délai maximal d'oubli de pilule :**

97,97% (n=241) des femmes enquêtées ne connaissent pas le délai maximal d'oubli de pilule qui est de douze heures au delà duquel l'efficacité contraceptive diminue (3 heures pour microval).

- **La conduite à tenir en cas d'oubli de pilule (supérieur au délai maximal) :**

Plus de la moitié (**69,51%**)(n=171) des femmes adoptent la bonne attitude face à l'oubli de la pilule en prenant immédiatement le comprimé oublié contre **21,95%**(n=54) d'entre elles qui déclarent sauter la prise.

Seulement **10,16 %** (n=25) des femmes connaissent la nécessité de doubler la protection contraceptive (utiliser un préservatif par exemple) pendant 7 jours suivant un oubli de plus de 12h.

La nécessité d'enchaîner directement la plaquette suivante sans interruption en cas d'oubli de plus de 12h de l'un des 7 derniers comprimés de la plaquette est une recommandation méconnue par les femmes, **aucune** femme ne la connaît.

La nécessité d'utiliser la Contraception d'urgence si des rapports ont lieu dans les 5 jours avant l'oubli est une recommandation aussi méconnue des femmes interrogées, **aucune** femme ne la connaît.

Une seule femme soit **0,41%** déclare ne pas prendre son médicament immédiatement et attendre l'heure de prise habituelle pour prendre les deux comprimés ensemble.

Et enfin **7,32%** (n=18) des femmes interrogées déclarent ne pas savoir que faire en cas d'oubli de pilule.

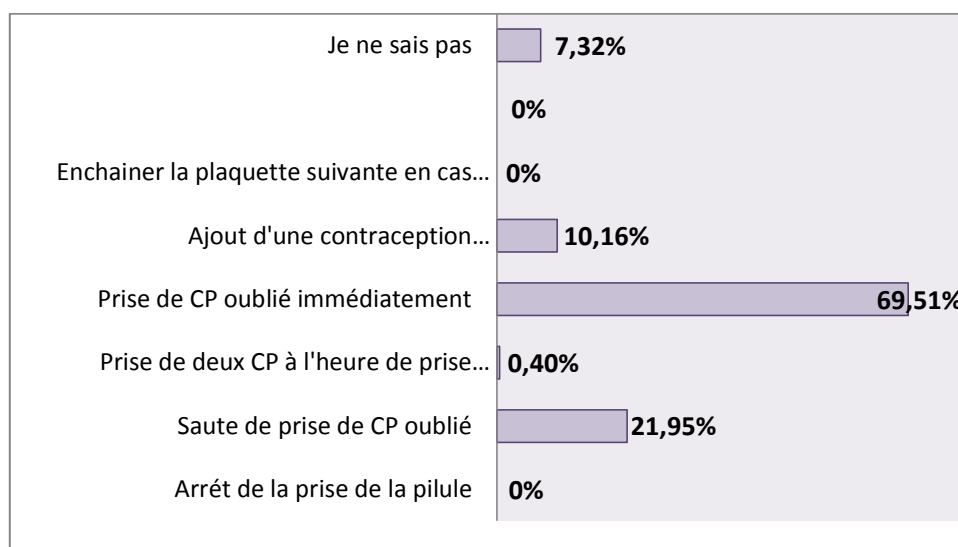


Figure 52 : répartition des femmes selon la conduite à tenir qu'elles adoptent en cas d'oubli de la pilule.

- **la conduite à tenir en cas de troubles digestifs (vomissement ou diarrhées) :**

Si des vomissements surviennent dans les 2 heures suivant la prise d'un comprimé, mieux vaut prendre un autre comprimé le plutôt possible, cette recommandation est connue par moins d'un quart des femmes interrogées (**23,98%**)(n=60). **Contre 76,2% (n=186)** qui l'ignorent ce qui correspond en pratique à un oubli sans comportement adapté donc à un risque de grossesse non programmée.(figure 53)

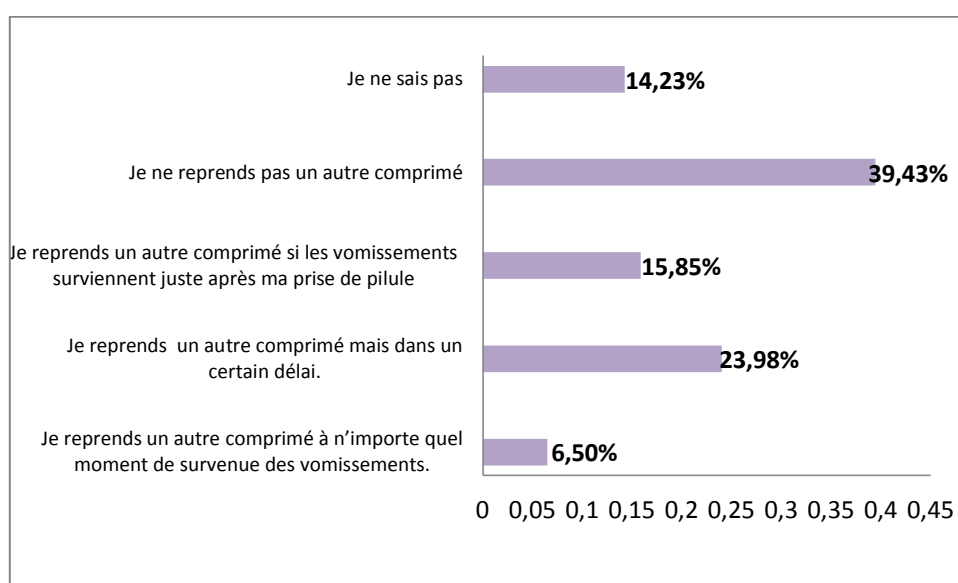


Figure 53 : répartition des femmes selon la conduite à tenir adoptée en cas de vomissement ou de diarrhée après la prise de la pilule.

3.2. Analyse Statistique :

Dans cette deuxième partie de l'Analyse des résultats, nous avons comparé les résultats obtenus par les patientes au « Score Oubli » et « score utilisation » avec différents facteurs susceptibles d'intervenir sur leur niveau de connaissance.

L'objectif était de rechercher des déterminants suffisamment significatifs permettant d'identifier les femmes maîtrisant davantage les recommandations suscitées, et surtout d'identifier les patientes ne les maîtrisant pas ou pas suffisamment et par conséquent encore plus à risque de grossesse non programmée sous pilule.

Alors nous avons comparé la moyenne du score obtenu par les femmes selon différents facteurs.

Ainsi, plusieurs déterminants se sont révélés significatifs sur le score final.

➤ Score « Utilisation » :

Un score nommé « Utilisation » a été défini, réunissant les réponses aux questions **II.A.2** à **II.A.6**, Il s'agit d'un score sur cinq (1 point par réponse juste), Son objectif était de définir quelles étaient les patientes qui maîtrisaient correctement les modalités de prise de leur pilule au quotidien. La moyenne obtenue à ce score par l'ensemble de la population était de **2,55/5**. **52,9% (n=130)** des femmes avaient plus de la moyenne à ce score. Seulement **4,5 % (n=11)** des femmes ont obtenu **5/5** à ce score, connaissant parfaitement les modalités usuelles de prise de la pilule.

Qu'est ce qui influe sur « le score Utilisation », dont chaque femme a propos de la CO ?

- **Influence de l'âge sur le score Utilisation :**

L'âge n'a pas permis d'obtenir des résultats significatifs en terme statistique (**p=0,110 > 0,05**).

- **Influence de niveau d'étude sur le score Utilisation :**

Quelle part a le niveau d'étude sur les connaissances des femmes a propos de la CO ?

Il ya une différence statistiquement significative entre les jeunes femmes de l'université, celles qui ont le niveau secondaire, moyen, primaire, et les analphabètes (**P=0,032 < 0,05**). La proportion de bonnes réponses étaient plus élevée chez les Universitaires.

- **L'influence de l'information délivrée par le médecin ou le pharmacien sur le score Utilisation :**

Le fait que la femme ait bénéficiée d'un conseil d'utilisation de la pilule par le médecin ou le pharmacien, permet t-il- de mieux maîtriser ce moyen contraceptif ?

Les patientes déclarant n'avoir jamais reçues d'information par leur médecin ou leur pharmacien sur l'utilisation de la pilule au quotidien obtenaient de façon cohérente un score significative nettement plus faible que les patientes ayant reçues au moins une fois des informations par leur médecin ou pharmacien ($p \lll 0,05$).

Les patientes recevant des informations obtiennent les plus hauts scores comme la montre les figures suivantes :

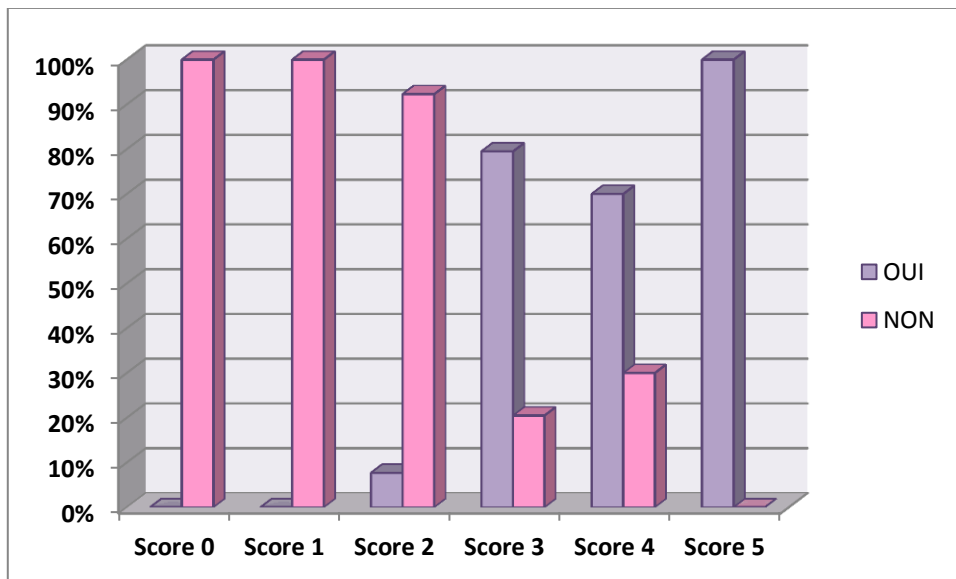


Figure 54 : L'influence de l'information délivrée par le médecin sur le score Utilisation.

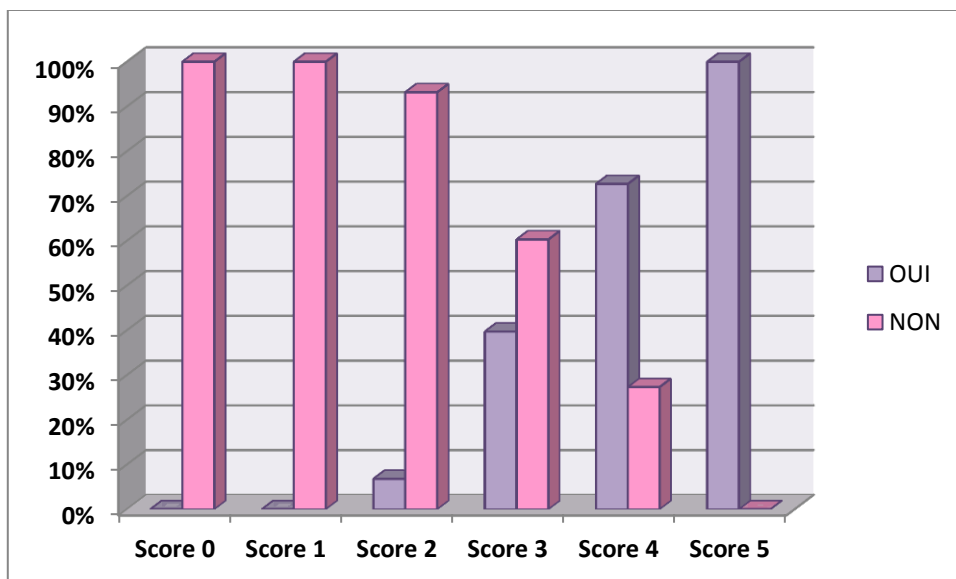


Figure 55 : L'influence de l'information délivrée par le pharmacien sur le score Utilisation.

- **L'influence de la survenue d'échec/ Grossesse non désirée sur le score utilisation :**

La survenue d'échec contraceptif sous pilule n'avait pas de lien avec leur niveau de connaissance à propos la CO ($p=0,337 > 0,05$).

- **Score d'évaluation des connaissances des patientes : Attitudes conformes aux recommandations de l'HAS « Score Oubli » :**

Il a été introduit un score sur 6 points d'après les réponses des femmes aux questions **II.B.2, II.B.3, II.B.4**. Ces 6 questions reprennent les recommandations publiées par l'HAS en 2004 sur la CAT en cas d'oubli de pilule afin de prévenir les grossesses non programmées survenant sous pilule.

La moyenne obtenue pour ce score par les 246 femmes était de **1,03/6** avec un écart type **0,797**. Aucune femme n'a obtenue un score 6/6. Seulement **1,2% (n=3)** des femmes ont obtenu un score supérieur à la moyenne (4 était le score le plus élevé), presque un quart des femmes **24,8% (n=61)** ont obtenu un score 0.

Qu'est ce qui influe sur « le score Utilisation », dont chaque femme a propos de la CO ?!

- **Influence de l'âge sur le score Oubli :**

L'âge n'a pas permis d'obtenir des résultats significatifs en terme statistique.

($p=0,162 > 0,05$)

- **Influence du niveau d'étude sur le score Oubli :**

Le niveau d'étude influe sur les connaissances des femmes en matière de contraception orale. Il existe une différence significative ($p=0,048 < 0,05$), Les femmes analphabètes obtenaient de façon cohérente un score significatif nettement plus faible que les patientes d'autres niveaux d'étude.

- **L'influence de l'information délivrée par le médecin ou le pharmacien sur le score Oubli:**

Le fait que la femme ait bénéficié d'un conseil d'utilisation de la pilule par le médecin ou le pharmacien, permet t-il- de mieux maîtriser la conduite à tenir en cas d'oubli ?!

Les patientes déclarant avoir reçues au moins une fois des informations de part leur médecin ou leur pharmacien sur la conduite à tenir en cas d'oubli (ou vomissement) obtenaient de façon cohérente un score significatif nettement plus élevé que les patientes n'ayant jamais reçues d'informations ($p \lll 0,05$).

Les patientes recevant des informations obtiennent les plus hauts scores comme la montre les figures suivantes :

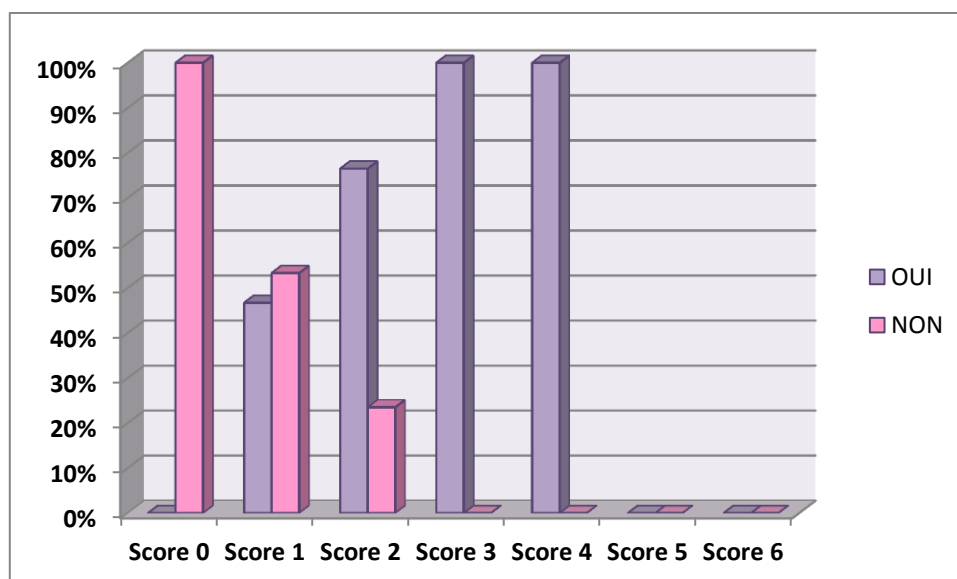


Figure 56 : L'influence de l'information délivrée par le médecin sur le score Oubli.

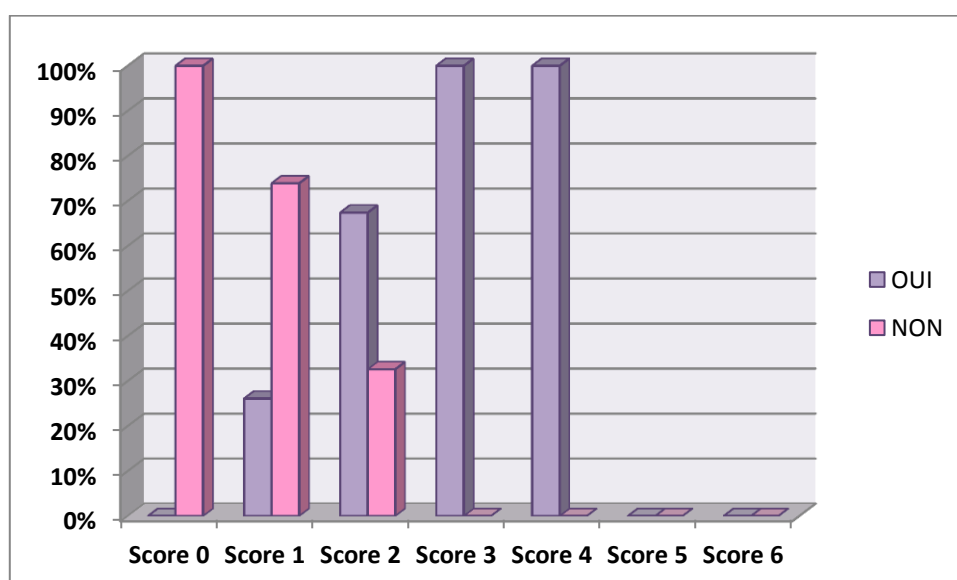


Figure 57 : L'influence de l'information délivrée par le pharmacien sur le score Oubli.

• **L'influence de la survenue d'échec/ Grossesse non désirée sur le score Oubli :**

La survenue d'échec n'est pas associée de façon significative avec le score Oubli

($p = 0,462 > 0,05$)

- **L'influence de la survenue d'oubli sur le score Oubli :**

Notre étude montre une différence significative entre la survenue d'oubli et le score oubli ($p=0,046 < 0,05$). La survenue d'oubli impactait sur l'état de connaissance des femmes concernant la conduite à tenir devant cette situation. Les femmes déclarant oublier leur pilule maîtrisent mieux la conduite à tenir devant cette situation.

- **Enfin, nous avons comparés les résultats aux deux scores précédemment explicités :
Le score « Oubli » au score « Utilisation » :**

Les patientes ayant obtenu un score « Utilisation » satisfaisant c'est-à-dire maîtrisant correctement les règles de prises au quotidien de leur pilule ont obtenu un score « Oubli » significativement meilleur ($p=0,001 < 0,05$).

4. Discussion :

Cette partie a pour objectif de faire un état des lieux sur l'usage des contraceptifs oraux ainsi que l'état des connaissances des femmes utilisatrices de ce moyen de contraception ;

Toutes ces informations sont nécessaires si l'on veut, en tant que pharmacien, orienter au mieux les conseils lors de la délivrance.

Partie I: Données sociodémographiques et médicales.

Age :

L'ensemble de la population interrogée est relativement hétérogène point de vue âge.

La population de l'échantillon est âgée en moyenne **33,50** ans, L'âge moyen des femmes qui prennent la pilule est de **33,67 ans**.

Notre enquête révèle que l'âge n'influe pas sur les connaissances des femmes en matière de contraception orale contrairement à l'étude de **LAMANDE Tiphaine [39]** qui a montré que les patientes âgées de plus de 35 ans avaient un score significativement plus faible que les patientes plus jeunes (**p<0,05**).

Ceci s'explique par l'impact des nombreuses campagnes médiatiques de sensibilisation qui s'adressent aux adolescentes comme en témoignent les études réalisées sur cette tranche d'âge. [48]

D'après l'enquête FECOND sur l'utilisation des méthodes contraceptives selon l'âge, réalisée en 2010 par l'INSERM, la proportion de femmes ayant recours à la pilule est la plus importante entre 18 et 19 ans (associée au préservatif dans un certain nombre de cas) puis elle baisse progressivement avec l'âge jusqu'à 49 ans [49], ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude ; les patientes de 18 et 19 ans sont très peu nombreuses du fait de la très faible consommation de pilule pour cette tranche d'âge de notre population.

L'âge de la femme est aussi un facteur important dans le choix d'une méthode contraceptive, les femmes âgées de notre étude se dirigent le plus souvent vers les méthodes Naturelles.

Le niveau d'étude :

Dans notre étude le taux des femmes ayant fait des études supérieures est **24,7 %**, seulement **2,3%** des femmes sont des analphabètes.

Les résultats de notre enquête montrent que l'état des connaissances des patientes est influencé par leur niveau d'étude. La proportion de bonnes réponses était plus élevée chez les Universitaires car l'instruction apporte à la femme un esprit ouvert et par conséquent un bon usage du médicament.

Ceci est corrélé avec une enquête de **CAUSSÉ Camille [50]**, réalisée auprès de 200 jeunes femmes en MIDI-PYRÉNÉES en 2015, où l'état des connaissances des patientes apparaît influencé par leur niveau d'étude.

Le niveau d'instruction est généralement un facteur déterminant dans le choix d'une méthode contraceptive. Généralement les femmes fortement instruites font le plus recours aux méthodes contraceptives modernes que les moins instruites.

Le nombre d'enfant :

Dans notre étude le nombre moyen d'enfant est de **2,39** ; dont une majorité des femmes ayant un ou deux enfants.

Les femmes ayant un nombre d'enfant élevé ont tendance à utiliser les méthodes contraceptives modernes (pilule, stérilet, implant...), tandis que celles qui ont un nombre faible d'enfant, paraissent prêtes à accepter le risque d'une grossesse non prévue par l'utilisation d'autres méthodes contraceptives dont le risque d'échec est élevé (Préservatifs, méthodes naturelles...).

L'Usage de la contraception :

Sur l'ensemble des femmes interrogées , **80,67%** d'entre elles utilisaient un moyen de contraception au moment de l'enquête, la pilule étant le moyen contraceptif le plus utilisé (**75,62%**), suivie des méthodes naturelles (14,88%). Le stérilet, l'implantet le préservatif masculin ne sont utilisés que par un faible pourcentage des femmes .

Les résultats de notre étude se rapprochent des résultats obtenus par une enquête similaire de **CAUSSÉ Camille [50]** où la pilule était le moyen contraceptif le plus utilisé avec un pourcentage de **79,7%**, suivi du préservatif (**7,5%**) et un faible pourcentage des femmes qui utilisent le patch et l'anneau vaginal, notre enquête ne révèle aucune femme utilisant ces moyens vu leur indisponibilité sur le marché algérien.

Dans notre étude pour les femmes utilisant d'autres méthodes contraceptives, plus que la moitié avait utilisé la pilule avant d'adopter le moyen contraceptif actuel (**64,41%**). Les motifs de l'abandon de la pilule les plus fréquemment cités étaient les effets secondaires dans **71,19%** ou la peur des effets secondaires pour celles qui ne l'ont jamais utilisé (**65,41%**)

Ces résultats se rapprochent de celle obtenue par une enquête réalisée par **M.N. Laveissière et C. Pélissier [51]** où ils ont trouvés que Chez les utilisatrices d'une autre méthode contraceptive à part la pilule, 60% avaient déjà utilisé la pilule dans le passé, et même chez les femmes qui n'utilisaient aucune méthode contraceptive au moment de l'enquête, 72 % avaient utilisé la pilule antérieurement.

Ces résultats s'expliquent le fait que la pilule soit un moyen contraceptif efficace et simple à utiliser dont l'activité pharmacologique est rapidement réversible ce qui en fait le moyen contraceptif le plus utilisé par les femmes.

Partie II : Utilisation de la pilule et conformité de CO prescrit

II.A. Utilisation de la pilule :

Nom et Type de pilule :

Notre enquête a révélé un nombre important de femmes exposées aux pilules de troisième génération (**49,45%**), contre **47,52%** exposées à celles de deuxième génération, et **2,84%** exposés à celles de quatrième génération. celles de première génération étant non commercialisées en Algérie.

Rappelons que Les CO contenant le lévonorgestrel (C2G) et la noréthistérone (C1G) sont les pilules qui comportent le risque de thrombose veineuse le plus faible, de ce fait, ils sont recommandés en première intention. Le risque de thrombose veineuse est deux fois plus élevé pour le désogestrel (C3G), le gestodène (C3G) et la drospirénone («C4G »). Le risque de thrombose artérielle est augmenté par la prise de COC quel que soit le type de progestatif (26) mais ce risque est plus faible que celui de thrombose veineuse [52]

Une étude a montré qu'en raison du nombre important des femmes exposées aux pilules de troisième et quatrième génération, 1167 événements thromboemboliques veineux en moyenne pourraient être évités chaque année si toutes les femmes utilisaient des pilules de première et de deuxième génération. [53]

Malheureusement au vue des résultats de notre étude, ce risque ne semble pas être pris en considération, d'ailleurs aucune femme ne connaît le type de génération de sa pilule, elles ignoraient même l'existence d'une classification par génération des pilules.

Ailleurs dans le monde, le constat est autre, la tendance est à privilégier les pilules de première et seconde génération comme le démontre l'étude de **CAUSSÉ Camille [50]**, ou les pilules de deuxième génération sont majoritairement utilisées par les femmes (**69%**), alors que les pilules de troisième génération et de quatrième génération représentent respectivement **10% et 9%**, et l'étude de **LAMANDE Tiphaine [39]** ou une nette prescription des pilules de deuxième génération s'affichait : (**64,4%**) des femmes étaient concernées, alors que les pilules de troisième génération ne sont utilisées que par **18,6%**, et celle de première génération par **0,6%** des femmes utilisatrices de pilules.

Enfin, on remarque un nombre considérable des femmes prenant des pilules progestatives pures ceci s'explique par le fait qu'il s'agisse d'une bonne alternative pour les femmes ayant des contre-indications à l'utilisation de COC (sauf dans le cas d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs). [52]

Changement de la pilule :

Dans notre enquête la majorité des femmes ont changées de spécialité de la pilule (**79,23%**) Les motifs invoqués pour justifier ce changement étaient nombreux mais les plus fréquents étaient la survenue d'effets indésirables (**71,03%**)

Dans une étude similaire de **M.N. Laveissière et C. Pélissier [51]** : dans **50 %** des cas, le changement était intervenu sur le conseil de leur médecin, sans que les femmes semblent avoir eu connaissance d'une justification précise de ce choix. Dans les autres cas, plusieurs motifs étaient cités : les plus fréquents étaient la survenue d'effets indésirable (**33 %**).

Effets indésirables de la pilule :

Dans notre étude la majorité des femmes ont déclaré avoir rencontré des gênes liées à la pilule (**61,20%**). Le problème des troubles de l'humeur (stress, tristesse...) et La prise du poids sont les plus souvent cités par les femmes sous pilule. (**55,36% et 41,96%** respectivement sur l'ensemble de l'échantillon), Ces symptômes sont accompagnés fréquemment de maux de tête, de troubles des règles et les troubles digestives.

Dans autre enquête similaire de **M.N. Laveissière et C. Pélissier [51]** le problème de la prise de poids reste le plus fréquent chez les femmes sous pilule et ce dans toutes les tranches d'âge (il atteint **48 %** avant l'âge de 24 ans).

Grâce aux progrès accomplis, les femmes disposent maintenant d'un panel de méthodes contraceptives leur permettant d'effectuer des choix pour maîtriser le risque de grossesses non désirées. Ce choix se porte dans la plupart des cas sur la pilule, mais les femmes acceptent mal de voir leur qualité de vie diminuée du fait des effets indésirables qu'elles rencontrent lors de l'utilisation de la pilule (stress, prise de poids...). C'est pourquoi de nombreuses femmes ne sont pas entièrement satisfaites de leur pilule, en particulier les jeunes femmes de moins de 25 ans, qui supportent très mal le moindre effet indésirable, comme une prise de poids, même modérée, une sensation de rétention d'eau ou la survenue de *spottings*, ainsi, quand on s'intéresse aux femmes qui ont abandonné la pilule ou qui ont changées de spécialité ou même les femmes qui n'ont jamais utilisées la pilule comme contraception, on constate que la majorité d'entre elles répondent «a cause des effets secondaires» quand on leur demande pourquoi vous avez changés de spécialité ou pourquoi vous avez abandonné la pilule. Des progrès restent à faire pour diminuer les effets indésirables associés à son utilisation pour obtenir de meilleurs résultats en termes de tolérance et de qualité de vie. [51]

Prescription de la pilule :

Dans notre étude l'initiateur de la pilule est le gynécologue dans 65,03% ce qui rejoint les résultats de l'enquête de **Jean-Baptiste HITIER [14]**, ou l'initiateur de la contraception est aussi le gynécologue dans **79,3%**.

Le médecin généraliste occupe une place très limitée. Les patientes ont cité aussi le pharmacien ou même l'entourage dans le choix de leur pilule, ou bien elles seules qui choisissent telle ou telle pilule ; ce qui va influencer sur l'efficacité et la tolérance de la pilule. Rappelons qu'une consultation est indispensable avant toute prescription car un choix adapté améliore l'efficacité pratique et la tolérance de la pilule.

La Délivrance de la pilule :

Dans notre étude, **38,79%** des femmes déclarent se faire délivrer leur pilule par le pharmacien sans ordonnance.

La Pilule appartient à la liste I, les médicaments de cette liste ne peuvent être délivrés sans ordonnance. Tous les CO peuvent être délivrés pour une durée de 3mois, et leur prescription peut avoir une durée de 12mois, alors l'ordonnance doit être régulièrement renouvelée. Malheureusement, La pilule est un des médicaments faisant l'objet d'automédication comme le démontre le travail de nos collègues **Dr. BENNEZAIR Imane, Dr. HAMMOULIA Imane.**[54]

Conseils lors de la prescription et la délivrance :

Dans notre étude, moins de la moitié des femmes ont bénéficié de conseils d'utilisation de la pilule lors de la prescription (**42,67%**), contre un tiers (**31,21%**) lors de la délivrance. Lors de la prescription et la délivrance de la pilule, le rôle des prescripteurs et des pharmaciens est important, ils doivent :

- Rappeler à la femme les modalités d'instauration et les modalités de prise de la pilule : quand commencer la plaquette, Montrer la plaquette et visualiser les comprimés actifs et inactifs et insister sur régularité de la prise ;
- Insister sur L'importance de l'observance et la conduite à tenir en cas d'oubli et en cas de diarrhées et de vomissement sévères ;
- Informer sur la survenue d'éventuels effets indésirables pouvant être graves et informer sur les signes cliniques qui doivent alerter ;
- Le pharmacien peut être amené à détecter des contre-indications ou des interactions médicamenteuses notamment avec des médicaments disponibles sans ordonnance. Ces interactions peuvent être détectées à l'aide d'un interrogatoire minutieux sur les traitements associés ;
- Si ce type de contraception n'est plus adapté au mode de vie de la femme, ou si les oublis sont trop fréquents, le pharmacien peut fournir une information sur les autres méthodes contraceptives existantes. [55]

Cette information est primordiale lorsqu'il s'agit d'une première délivrance, mais elle est également nécessaire ultérieurement car les informations ont pu être mal comprises ou Oubliées.

Une patiente qui connaît les règles de bon usage de sa pilule et qui maîtrise la conduite à tenir en cas d'oubli, aura plus de chance d'éviter les échecs contraceptifs et par conséquent une grossesse non désirée.

Notre étude a montré une influence très significative des informations délivrées par le médecin ou le pharmacien sur l'état de connaissance des femmes a propos de la CO. Le même résultat est trouvé dans une étude similaire de **LAMANDE Tiphaine [39]**

A la question « **si vous aviez des questions au sujet de votre CO, vers qui vous dirigeriez –vous le plus souvent** », Le pharmacien et le gynécologue arrivent en première position et sont cités respectivement dans **45,90%** et **44,26%** des cas.

Le pharmacien dans notre étude est le premier interlocuteur que les femmes interrogent lorsqu'elles ont un problème avec l'utilisation de la pilule, cela peut s'expliquer par le fait que le pharmacien soit un professionnel de santé facilement accessible, pas besoin de prendre un rendez-vous, une réponse peut être apporté rapidement, les pharmaciens d'officine, par leur solide formation scientifique, leur proximité, leur disponibilité et la confiance des patients, jouent un rôle significatif en matière d'éducation à la délivrance des CO. Le pharmacien doit être un interlocuteur privilégié, la patiente doit pouvoir lui exposer ses motifs d'insatisfaction de la méthode, pour qu'il puisse prévenir une mauvaise observance. Donc Il doit connaître tout de la CO, pour pouvoir répondre aux questions des patientes, il est aussi important qu'il sache réorienter vers le médecin lorsque cela dépasse ses compétences

D'autres professionnels de santé sont cités : le médecin Généraliste dans 32,24% des cas et la sage femme dans 8,74% des cas. Cependant les femmes sont nombreuses à se diriger vers d'autres sources que le milieu médical et prennent ainsi le risque de ne pas recevoir des informations appropriées, la famille et l'entourage sont cités dans 20,22% des cas et l'internet dans 3,28% des cas.

Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de **LAMANDE Tiphaine [39]**, ou le principal recours à l'information en cas de problème ou de doute est le pharmacien dans **72,9 %**. De façon générale 94% des patientes s'orientaient vers un professionnel de santé, contre internet qui n'occupe pas une place prépondérante (4% des femmes y auraient recours).

L'enquête de **Lemaitre S et Collier F** avait trouvé que les conseils sur la contraception provenaient à 64% d'un professionnel de santé et à 3% seulement des médias. **[56]**

Echec de la contraception :

Dans notre enquête **27,64%** des femmes déclarent avoir eu une grossesse non programmée sous pilule.

Les oublis et la prise irrégulière étaient les causes les plus fréquents d'échecs contraceptifs dans **33,82%** des cas, les IM étaient évoqués comme motif de grossesses non planifiées dans **10,29%** des cas.

Malgré une efficacité proche à 100%, la pilule peut être responsable d'un nombre élevé de grossesse non désirées, ce taux d'échec est du surtout à un défaut des connaissances des femmes (modalité de prise, gestion d'oubli, ignorance de certains médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la pilule...).

Satisfaction :

Dans notre étude, **52,90%** des femmes déclaraient être très satisfaite de leur pilule malgré les effets indésirables évoqués précédemment. Peu de femmes s'estiment vraiment insatisfaites de leur pilule (**1,7%** des femmes interrogées), elles déclarent mal accepter le fait de voir leur qualité de vie diminuer à cause des effets indésirables rencontrés lors de son utilisation (stress, prise de poids...etc.)

Dans l'étude de **M.N. Laveissière et C. Péliissier [51]**, le taux d'insatisfaction n'était que de 4%, plus de la moitié des femmes (58%) disaient « très satisfaites » de leur pilule.

II.B. Conformité de CO prescrit :

Dans notre étude : **73,77%** des femmes prenant la pilule (**n=135**) ont au moins un facteur de risque pouvant présenter à tout moment des complications thromboemboliques. **42** femmes (**22,95%**) présentent des CI absolues à la prise de COC dont : 11 prennent une pilule progestative ce qui est conforme aux recommandations de prescription, Une femme ne connaissant pas le nom de sa pilule donc difficile de juger la conformité de cette dernière. En revanche, les **30** femmes restantes prennent des pilules oestroprogestatives combinées (COC).

Dans une étude similaire de **CAUSSÉ Camille [50]**, **72,6%** des femmes prenant la pilule présentaient au moins un FR. Parmi les jeunes femmes ayant répondu prendre la pilule, **sept** avait une CI à la prise de COC, quatre prenaient une pilule progestative et **seulement trois** femmes prenaient des COC ce qui est moindre par rapport au nombre des femmes de notre étude, cela prouve qu'il reste beaucoup à faire en matière de prescription de pilule chez notre population.

Avant toute prescription de pilule, une consultation comprenant un interrogatoire détaillé qui recherche : l'Âge, l'IMC, les Antécédents personnels contre-indiquant une CO, les Antécédents familiaux, Traitements en cours), permettant d'adapter la prescription à la patiente en terme d'observance et d'éventuels bénéfices non contraceptifs. Le médecin doit s'assurer avant la prescription que la patiente ne présente pas de facteurs de risque pouvant contre indiquer son utilisation.

Pour les femmes ayant des contre-indications à l'utilisation de contraceptif oral combiné, les pilules progestatives constituent une bonne alternative car les contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif peuvent être utilisés lorsque la patiente présente une CI à la prise d'une COC (sauf dans le cas d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs). [58]

Partie III : Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation de la pilule.

Cette partie se décompose en un chapitre consacré aux connaissances de la femme sur l'utilisation globale de la pilule au quotidien et un deuxième dédié aux connaissances des femmes sur les attitudes à avoir pour éviter les échecs contraceptifs.

III.A. Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation globale de la pilule au quotidien

Connaissances des différentes méthodes de contraception :

D'après les résultats de notre étude ; -a part la pilule- les méthodes naturelles, le préservatif masculin et le stérilet sont les méthodes les plus reconnues par les femmes de l'échantillon (**plus de 70%**) ; en revanche Le patch, l'anneau vaginal, spermicide, diaphragme et le préservatif féminin ne sont reconnus que par un très faible pourcentage de femmes(inferieur à 10%), cela peut s'expliquer par le fait que ces méthodes ne sont pas disponibles en Algérie (sauf les crèmes spermicides) ,et qu'elles se caractérisent par un taux d'échec élevé ou une utilisation délicate pour certains (préservatif féminin, diaphragme...) ce qui les rends moins utilisés et par conséquent moins connus. L'implant est connu par 30,08% des femmes, rappelons que ce moyen de contraception est commercialisé en Algérie depuis 2014.

✓ A La question « **D'après vous Peut-on tomber enceinte pendant la semaine où on arrête la pilule? (entre 2 plaquettes),**

Il est impossible de tomber enceinte pendant la semaine d'arrêt de la pilule à condition de l'utiliser à heure régulière et il faut toujours commencer la plaquette suivante au bout de 7 jours, mais pas plus tard.

Cette information était connue par plus de la moitié des femmes interrogées (**58,13%**) contre **24,39%** des femmes qui pensaient que la femme Peut tomber enceinte pendant la semaine d'arrêt puisqu'elle ne prend pas la pilule, et elles évitaient tout rapport sexuel pendant cette période.

- A la question « **D'après vous Doit on attendre la fin des règles pour débiter une nouvelle plaquette de pilule ?** »

La réponse correcte est NON, pour Les pilules qui comportent 21 comprimés : elles prévoient 7 jours d'interruption entre deux plaquettes, pendant cet arrêt, les règles vont arriver et Après les 7 jours il faut commencer une nouvelle plaquette (le 8^{ème} jour) même si le flux sanguin ne s'interrompt pas. Donc la Nouvelle plaquette est reprise après les 7 jours d'arrêt, que les règles soient terminés ou non. Si l'intervalle d'arrêt entre deux plaquettes a excédé 8 jours, une maturation folliculaire peut se produire. L'efficacité contraceptive n'est donc plus assurée pendant la prise des premiers comprimés de la plaquette suivante.

Cette réponse correcte était donnée par **51,62%**, alors que l'autre moitié (**45,53%**) pensaient qu'il faut attendre la fin des règles pour débiter une nouvelle plaquette et pourraient donc se placer dans une situation à risque potentiel de grossesse (Il faut recommander à la patiente de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant une dizaine de Jours).

Dans une étude similaire de **LAMANDE Tiphaine [39]**, **81,4%** des femmes interrogées ont donné la réponse correcte, fruit des nombreuses campagnes de sensibilisation réalisées à ce sujet.

- A la question « **Si vous tombez enceinte alors que vous prenez la pilule, d'après vous est ce que c'est dangereux pour le fœtus** »

La pilule ne provoque pas de malformations chez un bébé dont la mère a pris des comprimés en début de grossesse, donc si la femme découvre qu'elle est enceinte alors qu'elle est sous pilule, aucun risque n'est encouru. En revanche la pilule n'ayant plus d'utilité, elle doit être arrêtée.

Dans notre enquête, seulement **19,51%** connaissent cette information contre **45,53%** des femmes qui pensaient que la pilule est tératogène et peut provoquer des malformation chez le bébé.

- ✓ A la question « **D'après vous, est ce que vous n'avez pas besoin de prendre la pilule si vous allaitez ?** »

Il est erroné de croire qu'un simple allaitement peut protéger d'une éventuelle grossesse : Une ovulation donc une fécondation peut se produire seulement quelques jours après l'accouchement, ce qui doit amener à envisager un moyen de contraception efficace le plus tôt possible.

Cette recommandation semble bien connue par les femmes puisque **75,61%(n=186)** des femmes interrogées répondaient « Non » et savaient qu'un simple allaitement ne peut pas protéger d'une éventuelle grossesse contre **17,89%** d'entre elles (n=44) ayant répondu « Oui ».

Rappelons que le non suivi de ces règles expose à un risque de grossesse et Si toute fois cette méthode est choisie, il est important de l'associer à un moyen de contraception locale (préservatif..).

- ✓ A la question « **Pensez vous que la pilule protège contre les maladies sexuellement transmissible ?** »

51,63% répondaient NON, l'autre moitié ignorait que la pilule ne protège pas contre les maladies sexuellement transmissibles.

L'étude de **CAUSSÉ Camille** [50] montre qu'un fort pourcentage de femmes (**95%**), connaissait cette information, ce la peut s'expliquer par les nombreuses campagnes de sensibilisation réalisées a ce sujet.

Pour résumer, les connaissances des femmes sur l'utilisation de la pilule au quotidien sont satisfaisantes ; puisque plus de la moitié **52,9% (n=130)** avaient un score d'utilisation supérieure à la moyenne, mais des lacunes existent car quelques questions ne sont connues que par un faible pourcentage des femmes.

L'étude montre que les femmes ayant été informées au moins une fois par leur médecin ou leur pharmacien avaient un score plus élevé que celles n'ayant jamais reçu l'information médicale. Il apparaît clair que le médecin et le pharmacien jouent un rôle significatif en matière d'éducation des CO et pour une maîtrise satisfaisante des règles de prise au quotidien de la pilule par les femmes. Même constat retrouvé pour l'étude de **LAMANDE Tiphaine** [39]

II.B. Les connaissances des femmes sur les attitudes à avoir pour éviter les échecs contraceptifs

L'objectif de cette partie était d'évaluer le niveau de connaissance de nos patientes sur l'attitude en cas d'oubli et des troubles digestifs (Vomissement ou diarrhée).

68,29%(n=168) des femmes interrogées déclarent l'oublier occasionnellement contre. **57,2% de** L'étude **Emilie DESACHY** portant sur les échecs de contraception [48]

Pour pouvoir adopter le comportement adéquat en cas d'oubli, les femmes doivent détenir l'information juste, complète et l'avoir assimilé afin d'être en mesure de l'appliquer.

La conduite à tenir en cas d'oubli supérieur à trois heures pour Microval® et supérieur à douze heures pour les autres pilules est la suivante : prendre le comprimé oublié dès que l'on s'en aperçoit, ajouter une autre méthode de contraception les sept jours suivant l'oubli et prendre une contraception d'urgence s'il y a eu des rapports à risque dans les cinq jours précédents l'oubli [57]. Ce délai maximal d'oubli de pilule n'est connu que par **2,03% (n=5)** des femmes de notre enquête, Ces patientes sont donc exposées a un à risque de grossesse en cas d'oubli. Dans une étude similaire de **LAMANDE Tiphaine** [39], seulement un tiers des patientes (**33,3%**) ne connaissent pas ce délai. L'écart est énorme !

Les connaissances des utilisatrices de la pilule sont bien insuffisantes en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'oubli, et elles sont inégales en fonction des recommandations, si certaines sont globalement bien acquises, d'autres demeurent non maîtrisées :

✓ **Prise du comprimé oublié :**

Dans notre étude, **69,51%** femmes pensent falloir prendre le comprimé oublié immédiatement. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans une autre étude de **POLLET Agathe** réalisé en 2013: **71%** des femmes connaissaient cette recommandation [3]

✓ **L'utilisation du préservatif en cas de rapport sexuel dans les 7 jours après l'oubli :**
Seulement **10,16%** des femmes de notre étude pensaient qu'il était nécessaire d'utiliser le préservatif pendant 7 jours en cas d'oubli significatif. Ces chiffres sont très loin de ceux obtenus dans d'autres études : 50% dans l'étude de **POLLET Agathe** [3], 49% dans l'enquête de **CAUSSÉ Camille** [50] et **74,6%** dans l'étude de **LAMANDE Tiphaine** [39]

✓ **L'Utilisation de la contraception d'urgence si un rapport dans les 5 jours précédant l'oubli :**

Cette recommandation est méconnue par l'ensemble des femmes de notre enquête, cela peut s'expliquer par le fait que la CU n'est disponible qu'à travers un nombre restreint d'officines algériennes. Dans l'étude de **LAMANDE Tiphaine** [39] cette recommandation est connue par **35,6%** des femmes interrogées.

✓ **La Poursuite de la plaquette suivante sans interruption en cas d'oubli de l'un des 7 derniers comprimés :**

Aucune femme de notre étude ne connaissait cette recommandation, Ce résultat est très inférieur à celui de la thèse de **POLLET Agathe** [3] ou cette recommandation est connue par **97 %** des femmes et **75.7%** des femmes interrogées dans l'enquête de **LAMANDE Tiphaine** [39].

✓ **reprendre un comprimé en cas de troubles digestifs (vomissement ou diarrhée sévère) quatre heures après la prise :**

Dans notre étude, cette recommandation est connue par moins d'un quart des femmes (**23,98%**) contre **31,6 %** des femmes interrogées par l'étude de **LAMANDE Tiphaine** [39]

Ces problèmes d'observance constituent l'une des premières raisons d'échec de contraception. En effet, tout décalage supérieur à 12h peut entraîner une ovulation, et donc une grossesse non souhaitée en cas de rapports sexuels non protégés d'un préservatif. [48]

Notre étude montre d'une part que la conduite à tenir en cas d'oubli n'est pas maîtrisée par la majorité des femmes puisque seulement **1,2% (n=3)** des femmes ont obtenu un score oubli supérieur à la moyenne et aucune femme n'a obtenue un score 6/6.

D'autre part les femmes les plus aptes à gérer correctement leur oubli de pilule étaient celles qui avaient bénéficié d'informations et de conseils d'utilisation par leur prescripteur ou pharmacien. Même résultat trouvé pour l'étude de **LAMANDE Tiphaine** [39]

Au vu de ces résultats, il est nécessaire lors de la prescription et la délivrance de la contraception orale d'insister sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de troubles digestifs.

Enfin, notre étude montre aussi que l'information sur le bon usage de la pilule et sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de troubles digestifs semblent aller de pair : une patiente qui connaît les règles de bon usage de prise de sa pilule aura d'avantage de chances de maîtriser correctement la conduite à tenir en cas d'oubli ou de troubles digestifs. Même résultat trouvé pour l'étude de l'étude **de LAMANDE Tiphaine [39]**

4. CONCLUSION :

La pilule est le moyen de contraception le plus connu et le plus utilisée. Testée et approuvée par plusieurs générations de femmes, Néanmoins, son utilisation nécessite une rigueur absolue quant a sa prise quotidienne qui n'est pas forcément évidente. Une utilisation optimale de la pilule nécessite une bonne compréhension et de la motivation : ne pas dépasser 7 jours d'interruption entre les plaquettes, éviter les oublis de prise, connaître La conduite à tenir en cas d'oubli. [48]

L'Objectif principal de cette partie de l'étude était d'évaluer les connaissances les femmes sur la CO, ainsi qu'évaluer la qualité de la prescription du CO en étudiant sa conformité point de vue contre indication et facteurs de risque.

Les résultats de notre étude montrent que les femmes interrogées ont généralement des connaissances moyennes en ce qui concerne l'utilisation globale de la pilule au quotidien, puisque plus de la moitié ont eu la moyenne sur l'ensemble des questions, cependant, certaines femmes y compris des femmes prenant la pilule, répondent de façon incorrecte ou évasive à quelques unes de ces questions.

Les oublis de pilule sont fréquents et récurrents, ils représentent la principale cause des échecs contraceptifs sous pilule. Des recommandations ont été émises, afin d'assurer au maximum l'efficacité du rattrapage contraceptif et prévenir ainsi les grossesses non programmées. La réalité est autre : les échecs contraceptifs sous pilule, encore trop fréquent, sont expliqués en partie par une méconnaissance ou une connaissance erronée de ces recommandations par les utilisatrices.

L'enquête montre aussi une méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli, puisque seulement **1,2% (n=3)** ont eu la moyenne sur l'ensemble des questions concernant l'oubli de la pilule. Un très faible pourcentage des femmes avait des connaissances suffisantes pour éviter une grossesse non désirée. Certaines recommandations sont correctement maîtrisées : prise de comprimé oublié immédiatement. mais d'autres demeurent inconnues de la plus grande majorité des femmes, Les réponses les moins connues concernaient le délai maximal d'oubli de pilule, l'utilisation du préservatif dans les 7 jours suivant l'oubli de plus de 12 heures, le recours à la contraception d'urgence en cas de rapport dans les 5 jours avant, et surtout l'enchaînement de la plaquette suivante sans interruption en cas d'oubli de l'un des 7 derniers comprimés de la plaquette en cours. Cette méconnaissance de ces recommandations peut entraîner des grossesses non désirées et même des interruptions volontaires de grossesses.

Les résultats de notre enquête révèlent une influence très significative de l'information délivrée par le prescripteur ou le pharmacien lors de la prescription ou de la délivrance de la pilule sur les connaissances des femmes a propos de la CO, le médecin joue un rôle très significatif en matière d'éducation des CO. Le pharmacien d'officine joue aussi un rôle clé dans l'information sur le bon usage de CO au moment de leur délivrance.

Au vu de ces résultats, il est nécessaire lors de la prescription ou de la délivrance de la pilule, d'insister sur le mode de prise ainsi la conduite à tenir en cas d'oubli ou de troubles digestifs pour une maitrise satisfaisante et par conséquent une diminution des échecs contraceptifs.

Disposer des informations et des conseils lors de la prescription ou de la délivrance de la pilule permet d'améliorer le niveau de connaissance des femmes en matière de CO. Le pharmacien et le prescripteur ont chacun une place prépondérante dans la diffusion de cette information.

Notre étude révèle aussi l'existence de plusieurs cas de non-conformité du CO prescrit point de vue contre indication et facteurs de risque. Le prescripteur doit s'assurer avant toute prescription que la patiente ne présente pas de facteurs de risque pouvant contre indiquer son utilisation, ainsi un nombre important de femmes est exposé aux pilules de troisième et quatrième génération par rapport a ceux de deuxièmes générations recommandées en première intention vu leur faible risque thermogène.

Après avoir fait la synthèse des résultats de notre enquête, nous avons réalisé une Brochure à destination des utilisatrices de pilules (**voir brochure V**), Celle-ci reprend les principales lacunes des femmes interrogées, au sujet de l'utilisation de la pilule au quotidien, ainsi les mesures à adopter en cas d'oubli de pilule ou de troubles digestifs.

De petit format, elle pourra facilement prendre place dans un portefeuille par exemple et être à portée de main en cas de doute. Cette brochure a été lue et corrigée par Dr BENAÏSSA Assia, spécialiste en gynécologie, elle sera soumise à l'approbation du conseil scientifique de la faculté de médecine de Tlemcen avant d'être mise à la disposition de maximum de femmes.

Nous espérons que ce mémoire pourra être un outil utile pour promouvoir Le bon usage de la contraception orale !

1. Principe :

Les médicaments pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses avec la pilule sont nombreux et peuvent entraîner une inefficacité de la méthode contraceptive (survenue de grossesses non désirées).

L'ANSM classe ces interactions médicamenteuses en quatre catégories (en niveau de gravité décroissante) : la contre-indication, qui est le niveau le plus grave, l'association déconseillée, la précaution d'emploi et enfin, celles à prendre en compte. Elles figurent dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) du dictionnaire Vidal®. (**Voir tableau III**)

Cependant, au cours de nos recherches bibliographiques nous avons été confrontés à des interactions médicamenteuses détectées par d'autres sources d'informations et ne figurant pas dans le dictionnaire Vidal.

L'objectif de cette partie est d'analyser les prescriptions des femmes sous contraceptifs oraux afin de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses pouvant induire des échecs contraceptifs, cet objectif peut être divisé en trois sous objectifs :

- Quantifier et recenser les interactions médicamenteuses théoriques impliquant les contraceptifs oraux et ne figurant pas dans le dictionnaire Vidal ;
- Etudier les interactions détectées en pratique dans notre population, en termes de fréquence, en fonction de leur gravité, des spécialités, des classes et des principes actifs impliqués ;
- Illustrer l'intérêt de suivre les recommandations de gestion des interactions médicamenteuses impliquant les contraceptifs oraux à travers quelques cas cliniques.

2. PATIENTES ET METHODE :

a. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique de nature descriptive transversale réalisée du 10 Novembre 2015 au 10 mars 2016.

b. Population étudiée :

Parmi les **300** questionnaires de l'étude précédente, **118** questionnaires ont été sélectionnés car correspondant aux femmes ayant répondu oui à la question «prenez vous un traitement en ce moment ? » et ayant cité au moins un médicament en traitement associé.

A fin d'enrichir notre analyse nous avons sollicité 3 officines de la wilaya de Tlemcen pour nous permettre d'analyser les ordonnances comportant les contraceptifs oraux et au moins un traitement associé, ainsi **281** ordonnances ont été colligées.

Le nombre total de prescriptions analysées s'élève alors à **399** prescriptions retenues.

c. Le déroulement de l'étude :

Afin de constituer une source bibliographique exhaustive, nous avons pensé à confectionner un livret englobant toutes les interactions médicamenteuses incriminant les CO.

Notre recherche documentaire s'est faite étape par étape sur les différentes sources documentaires suivantes :

- Les données des RCP des médicaments du Dictionnaire Vidal® (versions papier et électronique) ; [42]
- Le module de détection des Interactions médicamenteuses du Dictionnaire Vidal® ;
- Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM mis à jour Janvier 2016; [58]
- Le Stockley's Drug Interaction 2015, 11ème édition : ouvrage anglais de référence dans le domaine des interactions médicamenteuses ;
- Stockley's Drug Interactions; [59]
- La base de données Thériaque® : Banque de données agréée par la haute autorité française de santé HAS mis à jour quotidiennement par les pharmaciens du Centre national hospitalier d'information sur le médicament CNHIM, accessible gratuitement après identification ; [60]
- Des interactions médicamenteuses de la revue Prescrire ; [61]
- Drugs.com : base de données étatsunienne d'information sur les médicaments. [62]

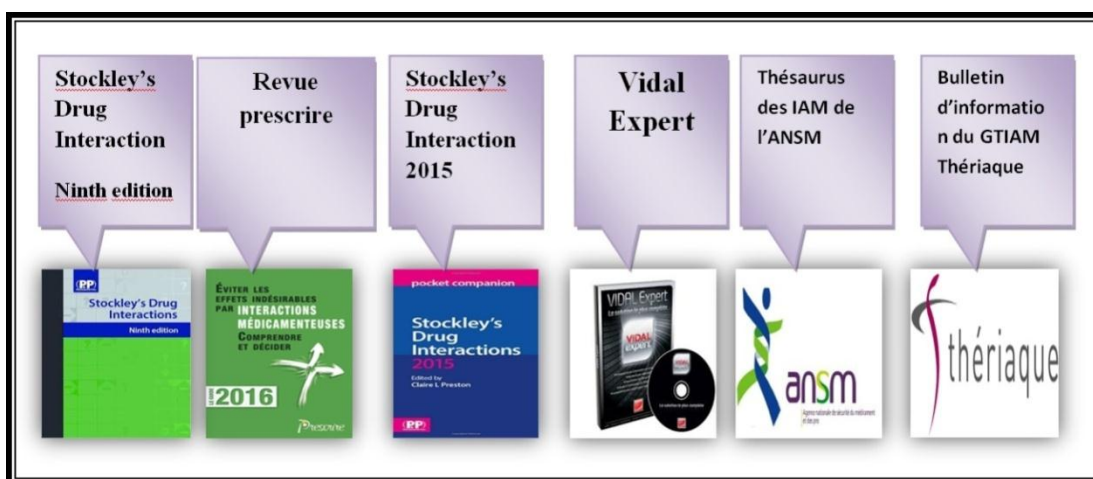


Figure 58 : Outils d'aide à la détection, identification et résolution des interactions médicamenteuses.

Les articles sont lus et analysés puis indexés, ils sont ainsi conservés de manière à permettre leur consultation en cas de nécessité.

Les interactions relevées à partir d'une première source ne sont pas reprises si elles apparaissent de façon identique dans d'autre(s) source(s). Une interaction n'est donc comptabilisée qu'une seule fois, même si elle apparaît dans plusieurs sources documentaires.

La référence retenue est celle qui attribue le degré de gravité le plus élevé et/ou la conduite à tenir la plus précise. Par exemple, l'association entre les contraceptifs oraux et la lamotrigine est classée «déconseillée » dans le dictionnaire Vidal®. **(Figure 59)**

LAMOTRIGINE ARROW 100 mg cp dispers

Monographie Vidal Analyse

Remplacer en cas d'IAM Seuil de détection d'interactions : A prendre en comp

Interactions

LAMOTRIGINE ARROW 100 mg cp dispers + ADEPAL cp enr

LAMOTRIGINE ARROW 100 mg cp dispers
Lamotrigine

ADEPAL cp enr
Estroprogestatifs contraceptifs

Niveau de gravité : **Association déconseillée**

Nature du risque :

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Conduite à tenir :

Association déconseillée : éviter de mettre en route une contraception orale pendant l'ajustement posologique de la lamotrigine.
Précaution d'emploi : surveillance clinique et adaptation posologique de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

Figure 59 : IAM Lamotrigine+ CO selon le VIDAL

Alors qu'il s'agit d'une interaction nécessitant une « précaution d'emploi » dans la base de données thériaque. **(Figure 60)**

www.theriaque.org/apps/interaction/itr_resultat_interaction.php?niveau=3&id=SAC_1636

PRÉCAUTION D'EMPLOI N°3

Libellé du Thésaurus ansm	ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS
Substance(s) active(s)	ETHINYLESTRADIOL
Dose(s) et voie(s) d'administration(s)	Dose non définie SYSTEMIQUE
Libellé du Thésaurus ansm	LAMOTRIGINE
Substance(s) active(s)	LAMOTRIGINE
Dose(s) et voie(s) d'administration(s)	Dose non définie SYSTEMIQUE
Sens de l'interaction	ACTION DU 1er TERME SUR LE 2nd TERME
Mécanisme(s) de l'interaction	AUGMENTATION METABOLISME DU 2nd TERME DIMINUTION CONC PLASMATIQUE DU 2nd TERME DIMINUTION D'EFFICACITE DU 2nd TERME
Réf. officielle(s) ⓘ	Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n° 25 du 26/01/2016

Figure 60 : IAM Lamotrigine+ CO selon le THERIAQUE

La référence retenue est donc celle du dictionnaire VIDAL[®].

L'ensemble de ces données a contribué à concevoir un carnet des interactions médicamenteuses des contraceptifs oraux.

Dans un deuxième temps, les **399** prescriptions ont été analysées en se basant sur le carnet des interactions précédemment réalisé.

Après analyse, les IAM propres à chaque prescription sont reprises sur un formulaire (**figure 61**) en détaillant classes médicamenteuses, la source de détection, les niveaux de gravité et les conséquences cliniques, afin de faciliter notre travail.

Fiche d'interactions médicamenteuses			
N° de prescription :		Pilule prescrite :	
Classe	Sources Vidal /autre source	Niveau de gravité	Conséquences cliniques

Figure 61 : Fiche d'analyse de prescription.

d. Saisie et traitement des données :

Toutes les données recueillies ont été enregistrées dans un fichier Excel, puis analysées avec le complément analysis toolpack-VBA.

3. Résultats et discussion :

3.1. Le livret des interactions médicamenteuses :

Les résultats présentés ci-dessous tiennent compte de la dernière consultation des sources d'information et des sommaires de revues en date du **13 mai 2016**.

Au total, nous avons relevé **159** interactions théoriques, **23,77%** d'entre elles (**37 IAM**) ont été identifiées à partir du dictionnaire VIDAL contre **76,73%** (**122 IAM**) identifiées à partir d'autres sources documentaires. (**Figure 62**)

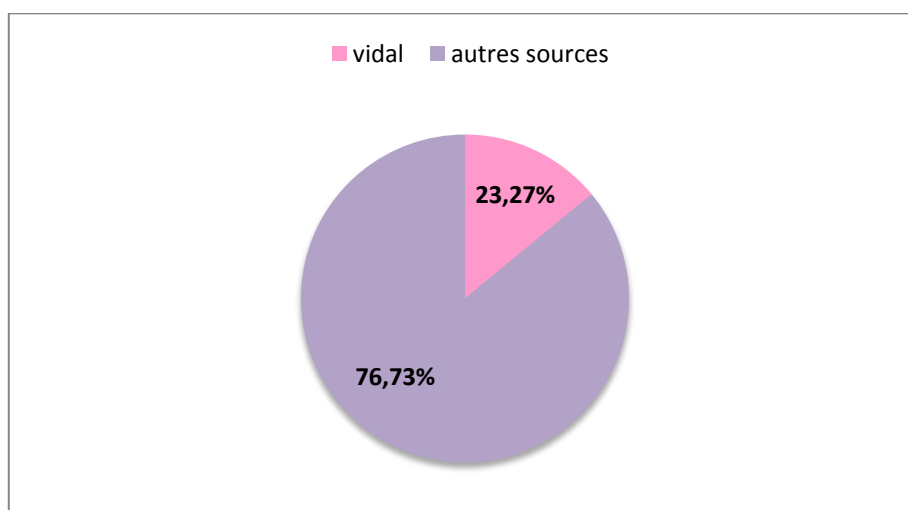


Figure 62 : Répartition des interactions selon la source de détection

Les **37** interactions théoriques relevées à partir du dictionnaire Vidal se répartissent en : **1** (**2,70%**) contre indication, **20** (**54,06%**) associations déconseillées, **15** (**40,54%**) précautions d'emploi et **1** (**2,70%**) interaction à prendre en compte. L'ensemble des données référencées à partir des différentes sources d'information a été rassemblé sous forme d'un classeur à simple entrée qui comporte les rubriques suivantes : DCI de la(les) spécialité(s) associée(s), le mécanisme d'action, le niveau de gravité, les conséquences cliniques, la conduite à tenir et les références bibliographiques. (**Tableau IV**)

Les **122** interactions théoriques relevées a partir d'autres sources documentaires se répartissent en : **5 IAM (4,10%)** majeures, **89 IAM (72,95%)** modérées et **28 IAM (22,95%)** mineures.

Interactions pharmacocinétiques						
Molécules associées :	Mécanisme de l'IAM	Niveau de gravité	Conséquences cliniques	Conduite à tenir	Références bibliographiques	
IAM conduisant a une diminution de l'effet du CO						
Antibiotiques	Acide fusidique Amikacine Amoxicilline Ampicilline chloramphenicol clindamycine dapsonne daptomycine déméclocycline doxycycline erythromycine isoniazide metronidazole méro péném minocycline nitrofurantoine oxacilline oxytetracycline pen G polymyxine B sulfaméthoxasole spiramycine tigécycline	Les antibiotiques interférents avec le cycle antéro-hépatique des CO en diminuant les enzymes hydrolytiques bactériennes dans le tractus gastro-intestinal.	Modérée	Echec de la contraception par diminution des concentrations du CO	Utilisation d'une contraception non hormonale supplémentaire telle que le préservatif pendant la cure d'antibiotique et 7 jours après l'arrêt	<ul style="list-style-type: none"> • Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. April 2005. Available at: http://www.ffprhc.org • Roi VJ "Les taux de défaillance des OC et des antibiotiques oraux." J Fam Pract 45 (1997): 104-5
Analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinolique	Acitretine	Mécanisme inconnu	Majeur	Echec de la contraception	L'utilisation simultanée d'au moins deux méthodes de contraception efficace pendant le traitement est obligatoire et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement	Berbis P, Bun H, Geiger JM, Rognin C, Durand a, Serradimigni A, Hartmann D, Privat Y "Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives: interaction study." Arch Dermatol Res 280 (1988): 388-9 "Product Information. Soriatane (acitretin)." Roche Laboratories, Nutley, NJ.

Immunosuppresseurs	Mycophénolate mofétil ciclosporine	Mécanisme inconnu	Majeur	Echec contraceptif (grossesse non désirée)	les immunosuppresseurs sont associés a des malformations congénitales au cours du premier trimestre, Contraception non hormonale supplémentaire doit être instaurée	Deray G, Le Hoang P, Cacoub P, et al "Oral contraceptive interaction with cyclosporin." Lancet 1 (1987): 158-9 Product Information. CellCept (mycophenolate mofetil)." Roche Laboratories, Nutley, NJ
Antipaludique	Arthemeter	Augmentation du métabolisme du contraceptif par induction enzymatique du CYP450 3A4	Modérée	Risque d'échec contraceptif (grossesses non désirées) par Diminution des concentrations des CO	Une contraception non hormonale supplémentaire est recommandée pendant et deux mois après l'arrêt du traitement	"Product Information. Coartem (artemether-lumefantrine)." Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ. Emend capsules (Aprepitant). Merck & Co., Inc. US prescribing information, July 2009. Skerjanec A, Wang J, Maren K, Rojkjaer L "Investigation of the pharmacokinetic interactions of deferasirox, a once-daily oral iron chelator, with midazolam, rifampin, and repaglinide in healthy volunteers." J Clin Pharmacol 50 (2010): 205-13 Janz D, Schmidt D "Letter: Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives." Lancet 1 (1974): 1113
Antiémétiques	Aprépitant Fosaprépitant					
Chélateur de fer	Defasirox					
Anticancéreux	Mitotane					
Antiépileptiques	Rufinamide Felbamate					
Antileishmanique	Miltefosine	Diminution de l'absorption des CO a cause des vomissements et diarrhées induits	Modérée	Echec contraceptif (grossesses non désirées)	Une Contraception non hormonale est recommandée car la	Product Information. Impavido (miltefosine)." Paladin Therapeutics Inc, Wilmington, DE.

		par le Miltefosine			Miltefosine est tératogène.	
IAM conduisant a une augmentation des concentrations des CO						
Antalgique	Paracétamol	Augmentation de la biodisponibilité des hormones contraceptives par voie orale. Par inhibition du CYP450	mineur	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO normodosées, avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose et consommant régulièrement du paracétamol	<p><u>Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Orme ML.</u></p> <p><u>Paraceta mol interacti on with oral contrace ptive steroids: increase d plasma concentr ations of ethinylo stradiol.</u></p> <p><u>Br J Clin Pharmacol.</u> 1987 Jun;23(6):721-5.</p>
Immunomodulateurs	Imatinib Nilotinib	diminution de la clairance des hormones due à l'inhibition du CYP450 3A4.	Modérée	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées. Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	<p>"Information sur le produit. Tassigna (nilotinib)." Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ.</p> <p>"Product Information. Gleevec (imatinib mesylate)." Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ.</p>

Hypocholesterolémiant	Atorvastatine rosuvastatine	Mécanisme inconnu	Mineur	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	"Product Information. Lipitor (atorvastatin)." Parke- Davis, Morris Plains, NJ. "Product Information. Crestor (rosuvastatin)." AstraZeneca Pharma Inc, Mississauga, ON.
Vitamine hydrosoluble	Acide ascorbique : Vit C	une diminution du métabolisme de l'oestrogène par inhibition compétitive impliquant l'acide ascorbique	Mineur	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	Kuhn W, Louton T, Hümpel M, Back DJ, Zamah NM. Influence of high doses of vitamin C on the bioavailability and the serum protein binding of levonorgestrel in women using a combination oral contraceptive. Contraception (1995) 51, 111-16.
Antagoniste du calcium	Diltiazem	diminution de la clairance hépatique des hormones contraceptives due à l'inhibition de l'activité du CYP450 3A4 par le diltiazem.	Modérée	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	Varis T, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen PJ "Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral levonorgestrel" Clin Pharmacol Ther 67 (2000): 215-21
Antiarythmique	Dronédarone	diminution de la clairance hépatique des	Modérée	Augmentation des taux sériques des	Des ajustements posologiques peuvent être	"Information sur le produit. Multaq (dronédarone)." sanof i-aventis,

		hormones contraceptives due à l'inhibition de l'activité du CYP450 3A4 par le diltiazem.		hormones contraceptives	nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	Bridgewater, NJ
Antifongiques Azolés	Fluconazole Itraconazole Miconazole Ketoconazole	diminution de la clairance hépatique des hormones contraceptives due à l'inhibition de l'activité du CYP450 3A4 par le diltiazem.	Modérée	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	Weisberg E "Interactions between oral contraceptives and antifungals antibacterials - Is contraceptive failure the result?." Clin Pharmacokinet 36 (1999): 309-13 Pillans PI, Sparrow MJ "Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole):1993
Aliment	Jus de pamplemousse	Augmentation de la biodisponibilité des hormones contraceptives par voie orale. Par inhibition du CYP450	Mineur	Augmentation des taux sériques des hormones contraceptives	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	Weber A, Jager R, Borner A, et al. "Peut jus de pamplemousse influence éthinylestradiol biodisponibilité?" Contraception 53 (1996): 41-7 Case Report Attention—grapefruit! Dr Lucinda A Grande, MD , Raul D Mendez, MD , Richard T Krug, MD , Evert-Jan Verschuyf, MD Volume 373, No. 9670, p1222, 4 April 2009
Antiulcéreux	Cimétidine	'inhibition par la cimétidine de la 2-hydroxylation de des hormones contraceptives	mineur	une perturbation des taux sériques des hormones contraceptives	Préférer la Ranitidine	Michnovicz JJ, Galbraith RA "Cimetidine inhibits catechol estrogen metabolism in women." Metabolism 40 (1991): 170-4 Galbraith RA, Michnovicz JJ "The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of

						estradiol." N Engl J Med 321 (1989): 269-74
IAM conduisant a une augmentation des concentrations des médicaments associés						
Bêtabloquant	Acebutolol Carvedilol Metoprolol Propranolol Timolol Labetolol	Les CO peuvent diminuer le métabolisme du 1er passage de certains bêtabloquants par Inhibition compétitive	Mineur	une augmentation des taux sériques des bêtabloquants et de leurs effets indésirables	Surveillance clinique étroite des patientes et ajustement posologique si besoin Préférer les bêtabloquants excrétés par voie rénale : Atenolol, Carteolol, Nadolol, ou Sotalol	<ul style="list-style-type: none"> • Kendall MJ, Jack DB, Quarterman CP, Smith SR, Zaman R "Beta-adrenoceptor blocker pharmacokinetics and the oral contraceptive pill." Br J Clin Pharmacol 17 (1984): s87-9
Benzodiazépines	Alprazolam Chlordiazepoxide Clobazam Chlonazepam Chlorazepate Diazepam Lorazepam Midazolam Oxazepam Temazepam	Les contraceptifs oraux peuvent prolonger la demi-vie de certaines benzodiazépines qui subissent un métabolisme oxydatif hépatique par Inhibition compétitive	Mineur	une augmentation des taux sériques des bêtabloquants et de leurs effets indésirables	Surveillance clinique étroite des patientes et ajustement posologique si besoin	<ul style="list-style-type: none"> • _ Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB "Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics." Clin Pharmacol Ther 36 (1984): 683-90
Corticoïdes	Betamethasone Cortireline Dexamethasone Fludrocortisone Hydrocortisone Methylprednisolone Prednisone Prednisolone Triamcinolone	augmentation du cortisol-binding globulin (transcortine) induite par les oestrogènes conduisant a l'augmentation de la demi-vie des CO	Modérée	Augmentation des concentrations des corticoïdes et majoration de leurs effets secondaires	Les patientes traitées doivent être suivies attentivement, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> • Meffin PJ, Wing LM, Sallustio BC, Brooks PM "Alterations in prednisolone as a result of oral contraceptive use and dose." Br J Clin Pharmacol 17 (1984): 655-64 • Boekenoogen SJ, Szeffler SJ, Jusko WJ "Prednisolone disposition and protein binding in oral contraceptive users." J Clin Endocrinol Metab 56

						(2003): 702-8
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline Clomipramine Doxepine Imipramine Trimipramine	Mécanisme non connu	Mineur	Augmentation de la concentration des antidépresseurs et majoration de leurs effets secondaires	Les patientes traitées doivent être suivies attentivement, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> Edelbroek PM, Zitman FG, Knoppert-van der Klein EA, van Putten PM, de Wolff FA "Therapeutic drug monitoring of amitriptyline: impact of age, smoking and contraceptives on drug and metabolite levels in bulimic women." Clin Chim Acta 165 (1987): 177-87
Neuroleptiques	Chlorpromazine Clozapine Amoxapine	Inhibition compétitive en faveur des hormones contraceptives	Modérée	Augmentation de la concentration des médicaments associés et majoration de leurs effets secondaires	Les Taux sériques de ces médicaments et leurs réponses pharmacologiques doivent être surveillées Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires	Gabbay V, O'Dowd MA, Mamamtavrishvili M, Asnis GM "Clozapine and Oral Contraceptives: A Possible Drug Interaction." J Clin Psychopharmacol 22 (2002): 621-622
Antimigraineux	Naratriptan Zolmitriptan					"Product Information. Amerge (naratriptan)." Glaxo Wellcome, Research Triangle Park, NC.
Antiparkinsoniens	Ropinirole Selegiline					"Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids." Br J Clin Pharmacol 47 (1999): 249-54
Immunosuppresseurs	Sirolimus Tacrolimus					Product Information. Prograf (tacrolimus)."

						Fujisawa, Deerfield, IL. "Product Information. Rapamune (sirolimus)" Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
Bronchodilatateurs	Theophylline					Tornatore KM, Kanarkowski R, McCarthy TL, et al "Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition." Eur J Clin Pharmacol 23 (1982): 129-34
Sédatif	Melatonine	CO inhibe le CYP450 1A2	Mineur	Augmentation des concentrations plasmatiques de mélatonine	Inconnu	Cerner Multum, Inc. "Australian Product Information."
Immunosuppresseur antifibrotique	Pirfenidone		Modérée	Augmentation de la concentration plasmatique du pirfénidone et de ses effets secondaires	Les effets secondaires tels que l'hépatotoxicité, la photosensibilité, les éruptions cutanées, les nausées, la diarrhée, les vomissements doivent être étroitement surveillés, ils doivent conduire à une réduction de la posologie	"Product Information. Esbriet (pirfenidone)." Intermune Inc, Brisbane, CA.

Interactions pharmacodynamiques

Molécules associées :		Mécanisme de l'IAM	Niveau de gravité	Conséquences cliniques	Conduite à tenir	Références bibliographiques
Antidiabétiques	Albiglutide Alogliptine Canagliflozin Dapagliflozin Exenatide	Les CO par leur effet hyperglycémiant, diminuent l'efficacité de l'antidiabétique prescrit	Modérée	Perturbation de l'équilibre glycémique pouvant induire une	Une surveillance clinique étroite du contrôle glycémique est recommandée.	• Hardy H, Esch LD, Morse GD "Glucose disorders associated with oral contraceptive." Ann Pharmacother

	<p>Glipizide Insuline Insuline asparte Insuline détémir Insuline glargine insuline glulisine Insuline lispro Linagliptine Linagliptide Répaglinide Saxagliptine Sitagliptine</p>			<p>exacerbation du diabète.</p>	<p>la dose de l'antidiabétique doit être ajustée si nécessaire.</p>	<p>35 (2001): 343-51 • Bell DS "Insulin resistance. An often unrecognized problem accompanying chronic medical disorders." Postgrad Med 93 (1993): 99-103,</p>
<p>Myorelaxant</p>	<p>Dantrolene</p>	<p>Mécanisme inconnu</p>	<p>Majeur</p>	<p>L'utilisation d'oestrogènes peut potentialiser le risque d'hépatotoxicité associée à une thérapie de dantrolène</p>	<p>Le dantrolène doit être utilisé avec prudence chez les patients, en particulier les femmes de plus de 35 ans . Des tests de la fonction hépatique (SGOT, SGPT, phosphatase alcaline, bilirubine totale) doivent être effectués avant et pendant le traitement de dantrolène à des intervalles appropriés, et le médicament doit être arrêté si des anomalies significatives sont observées</p>	<p>Product Information. Dantrium (dantrolene)." Procter and Gamble Pharmaceutic, Cincinnati,</p>
<p>Inhibiteur de l'aromatase</p>	<p>Anastrozole Examestane Letrozole</p>	<p>Antagonisme pharmacologique</p>	<p>Modérée</p>	<p>Diminution des effets de l'inhibiteur de l'aromatase</p>	<p>L'utilisation de produits contenant des œstrogènes doit</p>	<p>"Product Information. Arimidex (anastrozole)." Zeneca</p>

					être évitée	Pharmaceuticals, Wilmington, DE.
Inhibiteur de C1 l'estérase	Conestat alfa	Addition d'effets indésirables communs type potentiel de formation d'un caillot sanguin (risque de thrombose)	Modérée	Augmentation du risque de survenue de thrombose artérielle et/ou veineuse	Une surveillance étroite des événements thromboemboliques est recommandé pendant et après l'administration d'inhibiteurs de la C1 estérase.	_Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB "événements thrombotiques associés à C1 estérase produits inhibiteurs chez les patients avec œdème angioneurotique héréditaire: enquête de l'événement indésirable États-Unis Food and Drug Administration des rapports base de données du système." Pharmacotherapy 32 (2012): 902-9 "Information sur le produit. Ruconest (conestat alfa) Pharmaceuticals,
Antinéoplasiques	Lenalidomide Pomalidomide Thalidomide	Addition d'effets indésirables communs type potentiel de formation d'un caillot sanguin (risque de thrombose)	Modérée	Augmentation du risque de survenue de thrombose artérielle et/ou veineuse	Une surveillance étroite des événements thromboemboliques est recommandé pendant et après l'administration d'inhibiteurs de la C1 estérase.	_Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." _"Product Information. Revlimid (lenalidomide)." Celgene Corporation, Summit, NJ.
Hormones thyroïdiennes	Liothyroxine Levothyronine	Les CO peuvent augmenter la concentration sérique de la thyroid-binding globulin diminuant ainsi la concentration de la throxine libre active pharmacologiquement par conséquence on observe une augmentation de la TSH	Modérée	augmentation de la concentration sérique de la TSH.	La TSH sérique doit être mesurée environ 12 semaines après le début de la CO et le posologie des hormones thyroïdiennes administrées doit être ajustée conséquence Les patientes sont priées de consulter leurs médecins si des manifestations cliniques	Arafah BM "Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy." N Engl J Med 344 (2001): 1743-9 Utiger RD "Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy." N Engl J Med 344 (2001): 1784-5

					d'hypothyroïdie se produisent, tels que la fatigue, l'intolérance au froid, la constipation, la prise de poids inexplicée, la dépression, les douleurs articulaires ou musculaires, la perte de cheveux, la sècheresse de la peau....	
Traitement de l'hyperglycémie secondaire a une hypercortisolémie	Mifepristone	Antagonisme pharmacodynamique	Modérée	Echec contraceptif	utilisation d'une méthode contraceptive non hormonale pendant le traitement et jusqu'à 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement	"Product Information. Korlym (mifepristone)." Corcept Therapeutics Incorporated, Menlo Park, CA.
Abortif	Ulipristal	Antagonisme pharmacodynamique	Modérée	Echec contraceptif (grossesses non désirées)	Après la contraception d'urgence avec l'ulipristal, une contraception mécanique doit être ajoutée jusqu'à la prochaine menstruation.	"Product Information. ella (ulipristal)." Watson Pharmaceuticals, Corona, CA
Antihémorragique	Acide tranexamique	Potentialisation d'effet	Majeur	Addition d'effets indésirables type risque de thrombose veineuse et/ou artérielle	l'utilisation de l'acide tranexamique pour le traitement des ménorragies est considérée comme contre-indiquée.	van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR "The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study." BMJ 339 (2009): b2921 "Product Information. Cyklokapron (tranexamic acid)." Pharmacia and Upjohn, Kalamazoo, MI.

						Inc, Newport, KY.
Diagnostic étiologique des syndromes de Cushing	Metyrapone	augmentation de la synthèse de la globuline de liant le cortisol (transcortine) par les hormones contraceptives	modérée	Interférence avec le test : faux positif	Les cliniciens doivent connaître le potentiel de diminution de réponse au test de métyrapone chez les patientes sous contraception hormonale orale	"Product Information. Femhrt (ethinyl estradiol-norethindrone)" Parke-Davis, Morris Plains, NJ.
Anticoagulant	Warfarine	Les œstrogènes peuvent augmenter les taux plasmatiques de certains facteurs de coagulation tels que le fibrinogène, la prothrombine et les facteurs VII et VIII d'une manière dose-dépendante antagonisant ainsi l'effet de la warfarine	Modérée	Diminution des effets thérapeutiques de la warfarine	L'utilisation de la pilule doit être évitée. Une surveillance étroite clinique est recommandée si la combinaison est prescrite. Les patientes doivent consulter en cas de : douleur thoracique, essoufflement ou une perte soudaine de la vision.	Notelovitz M "Oral contraception and coagulation." Clin Obstet Gynecol 28 (1985): 73-83 Koch-Weser J, Sellers EM "Drug interactions with coumarin anticoagulants (second of two parts)." N Engl J Med 285 (2001): 547-58

Tableau IV : Classeur des Interactions médicamenteuses des CO.

Sur les 37 interactions détectées à partir du dictionnaire Vidal, la conduite à tenir est précise pour seulement 12 d'entre elles (37,84%).

Pour les 25 interactions restantes (62,16%), une recherche bibliographique a été réalisée à partir d'autres sources d'information, La référence retenue est celle qui attribue la conduite à tenir la plus précise (**Tableau V**).

Molécules associées	Niveau de gravité	CAT détaillée	Références bibliographiques
<p>Antiépileptiques : _Phenobarbital _Primidone _Carbamazepine _Phénytoïne _Phosphénytoïne _Topiramate Antibiotiques : _Rifampicine _Rifabutine Antirétroviraux : _Amprenavir _Atazanavir _Darunavir _Fosamprenavir _Indinavir _Lopinavir _Nelfinavir _Ritonavir _Saquinavir _Telaprevir _Tipranavir</p>	<p>déconseillée</p>	<p>Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux oraux doivent être informées du risque de saignements et de grossesse non désirée pendant la thérapie concomitante avec des inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants, antibiotique et antirétroviraux).</p> <p>Des méthodes alternatives devraient être utilisées pendant et 4 semaines après l'arrêt du traitement anticonvulsivant.</p> <p>Si une combinaison pilule contraceptive orale est utilisée, un régime contenant au moins 50 ug d'éthinyl estradiol par jour doit être envisagé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, Perucca E "Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women." <i>Epilepsia</i> 40 (1999): 783-7 O'Brien MD, Guillebaud J "Contraception for women with epilepsy." <i>Epilepsia</i> 47 (2006): 1419-22 Rapport DJ, Calabrese JR "Interactions between carbamazepine and birth control pills." <i>Psychosomatics</i> 30 (1989): 462-4 Schindlbeck C, Janni W, Friese K "Failure of Implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy." <i>Arch Gynecol Obstet</i> 273 (2006): 255-6 Ouellet D, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH "Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers." <i>Br J Clin Pharmacol</i> 46 (1998): 111-6 "FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception." <i>J Fam Plann Reprod Health Care</i> 31 (2005): 139-51 Archer JS, Archer DF "Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked." <i>J Am Acad Dermatol</i> 46 (2002): 917-23 DeRossi SS, Hersh EV "Antibiotics and oral contraceptives." <i>Dent Clin North Am</i> 46 (2002): 653-64 Bolt HM, Bolt M, Kappus H "Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolism of ethinylestradiol in man." <i>Acta Endocrinol (Copenh)</i> 85 (1977): 189
<p>Antiépileptique : _Rufinamide</p>	<p>Précaution d'emploi</p>	<p>certain cliniciens suggèrent que les femmes qui présentent t des saignements pendant le traitement par induction enzymatique peuvent recevoir une dose accrue d'éthinyl estradiol-dessus de 50 ug par jour en combinant plus d'une formulation de pilule contraceptive si nécessaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> Archer JS, Archer DF "Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked." <i>J Am Acad Dermatol</i> 46 (2002): 917-23 DeRossi SS, Hersh EV "Antibiotics and oral contraceptives." <i>Dent Clin North Am</i> 46 (2002): 653-64 Bolt HM, Bolt M, Kappus H "Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolism of ethinylestradiol in man." <i>Acta Endocrinol (Copenh)</i> 85 (1977): 189
<p>Antihypertenseur : _Bosentan</p>	<p>Précaution d'emploi</p>	<p>Les contraceptifs hormonaux , par voie orale , injectable , transdermique ou implantables , ne peuvent être fiable pendant un traitement concomitant par le bosentan . l'utilisation du bosentan est probablement associée à des</p>	<ul style="list-style-type: none"> FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception." <i>J Fam Plann Reprod Health Care</i> 31 (2005): 139-5

		malformations congénitales importantes, il est particulièrement indispensable d'éviter que les patientes ne tombent enceintes pendant le traitement. Par conséquent, les contraceptifs hormonaux ne doivent pas être utilisés comme seule méthode contraceptive chez les femmes en âge de procréer.	
Antibiotique : _Griséofulvine	Précaution d'emploi	Les femmes qui utilisent de faibles doses de contraceptifs hormonaux oraux doivent être informées du risque de saignement et de grossesse non désirée pendant un traitement concomitant par la griséofulvine. la griséofulvine a été démontrée comme étant tératogène dans les études animales, elle est capable d'induire une aneuploïdie (ségrégation anormale des chromosomes suivant la division cellulaire) dans les cellules de mammifères in vitro et in vivo , il est donc particulièrement important que les patientes ne tombent pas enceintes pendant le traitement. Par conséquent, d'autres méthodes contraceptives devraient être utilisés pendant et un mois après l'arrêt du de la griséofulvine	<ul style="list-style-type: none"> • "FFPRHC Guidance (April 2005) • Drug interactions with hormonal contraception." J Fam Plann Reprod Health Care 31 (2005): 139-51 • Cote J "Interaction of griseofulvin and oral contraceptives." J Am Acad Dermatol 22 (1990): 124-5
Psychoanaleptique : _Modafenil	Précaution d'emploi	les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux (y compris les timbres et les contraceptifs implantables) doivent être informées du risque de saignement et de grossesse non désirée pendant un traitement concomitant par modafinil ou armodafinil .	<ul style="list-style-type: none"> • Robertson P, Decory HH, Madan A, Parkinson A "In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil." Drug Metab Dispos 28 (2000): 664-71 • "FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception." J Fam Plann Reprod Health Care 31 (2005): 139-51

		Des méthodes alternatives ou supplémentaires sont recommandés pendant et un mois après l'arrêt du traitement.	
Agent antinéoplasique : _Vemurafenib	Précaution d'emploi	les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux (y compris les timbres et les contraceptifs implantables) doivent être informées du risque de saignement et de grossesse non désirée pendant un traitement concomitant par le vemurafenib . Des méthodes alternatives ou supplémentaires sont recommandés pendant et un mois après l'arrêt du traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML "Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics." <i>Obstet Gynecol</i> 98(5 Pt 1) (2001): 853-60 • Durr D, Stieger B, KullakUblick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K "St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4." <i>Clin Pharmacol Ther</i> 68 (2000): 598-604
Anti inflammatoire non stéroïdien : _Etoricoxib	A prendre en compte	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patientes sous CO minidosées Eviter les médicaments chez les patientes avec des facteurs cardiovasculaires de thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • List of drug interactions: Etoricoxib • Source: British National Formulary - BNF - 19 April 2016

Tableau IV : les interactions répertoriées par le Vidal® avec les CAT corrigées.

Le dictionnaire Vidal® est sans aucun doute l'ouvrage consulté en première intention par les professionnels de santé. Or, sur les **159** interactions que nous avons répertoriées, **122 IAM (77 %)** sont tout simplement absente du dictionnaire Vidal®.

Le Vidal® donne l'information la plus précise quant à la conduite à tenir pour **38 %** des IAM répertoriées a son niveau, Pour les **25** autres interactions, les autres sources sont plus précises (**62%**).

Notre travail met donc en lumière les insuffisances des résumés des caractéristiques des produits tels qu'ils sont présentés dans le dictionnaire Vidal®.

D'autres travaux font état de divergences ou de différences entre les données des RCP et les données de la littérature, mais aucun ne s'intéresse exclusivement aux contraceptifs oraux
Ainsi, Bergk [63] a comparé les données officielles de **579** interactions avec celles de 3 bases de données d'interactions médicamenteuses. Il a constaté qu'environ **16 %** des interactions cliniquement significatives dans les bases de données sont absentes des RCP. Pour **3**

interactions sur **4**, l'interaction est présente dans le RCP d'un des médicaments mais pas dans l'autre. Le prescripteur doit donc consulter les RCP des 2 médicaments s'il veut vérifier l'absence d'interaction. Environ deux tiers de ces interactions sont moins précis ou moins compréhensibles dans le RCP que dans les bases de données.

Notre travail met aussi en lumière la difficulté d'accéder à l'ensemble des interactions médicamenteuses. Pour les professionnels de la santé, l'idéal serait de disposer d'un outil d'aide à la détection des interactions médicamenteuses qui soit à la fois complet, facilement accessible, d'utilisation aisée et continuellement mis à jour.

Bien que les conséquences cliniques chez l'homme de certaines IAM non validées par le Vidal[®], restent à déterminer, le signalement de ces interactions aux médecins permet d'attirer leur attention et de renforcer éventuellement la surveillance de la femme sous contraceptif oral. Il peut encore aider à identifier la cause d'un effet indésirable inattendu ou à éviter une grossesse non désirée.

3.2. Analyse des prescriptions

Au cours de l'étude, **399** prescriptions (**281** issues des ordonnances+**118** issues des questionnaires) ont été analysées.

Le nombre moyen de médicaments par prescriptions était de **3,38±1,268** avec des valeurs extrêmes de **1** à **7** médicaments par prescription.

150 prescriptions (soit **37,59%** de l'ensemble des prescriptions) ne comportaient aucune interaction impliquant les CO contre **249** prescriptions (**62,41%** de l'ensemble des prescriptions) comportant au moins une interaction impliquant les CO, quel qu'en soit le type et la gravité. (**Figure 63**)

Ces **249** prescriptions ont généré **283** IAM, Le nombre moyen d'IAM potentielles était de **0,71 ± 0,455** par prescription pour un total de **399** prescriptions, ceci s'explique par le fait que les CO soient faiblement générateurs d'IAM (**179** IAM théoriques pour les CO contre **910** IAM théoriques pour les antirétroviraux a titre d'exemple). [**64**]

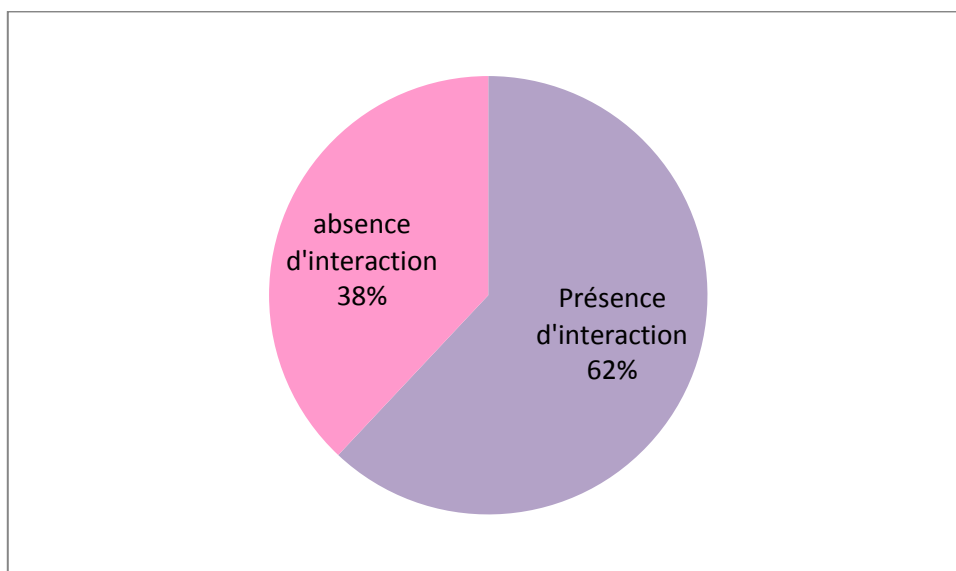


Figure 63 : proportion de la présence d'interactions médicamenteuses.

14,13% de ces IAM (soit 40 IAM) ont été détectées a partir du dictionnaire VIDAL® contre 85,87% (soit 243 IAM) détectées a partir d'autres sources. (Figure 64)

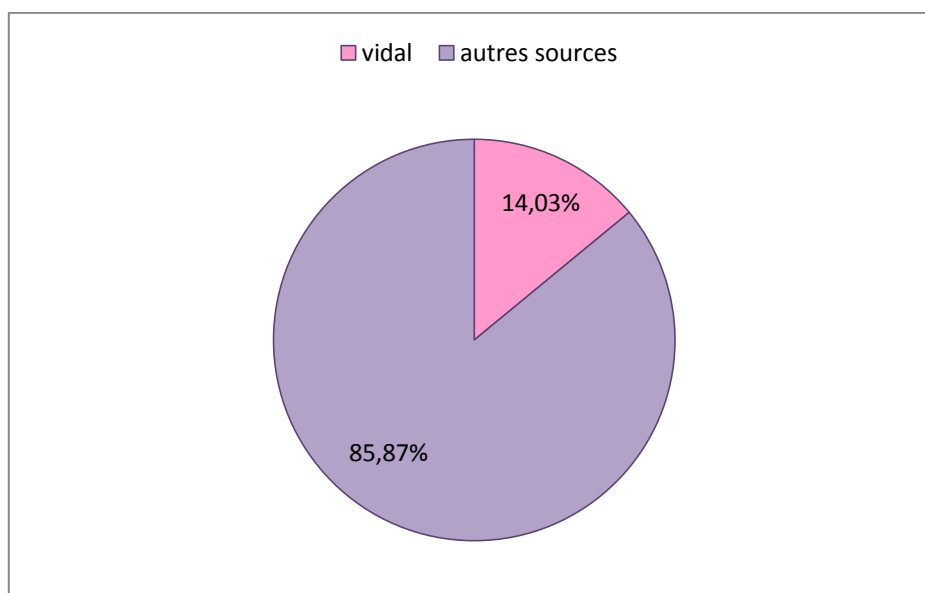


Figure 64 : Répartition des prescriptions selon la source de détection

La répartition des différents niveaux de contrainte des interactions relevées à partir du Vidal est la suivante : **(Figure65)**

- **1 (2,5%)** contre-indication : elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- **4 (10%)** association déconseillée : elle doit être le plus souvent évitée sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- **35(87,5%)** précautions d'emploi : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction.

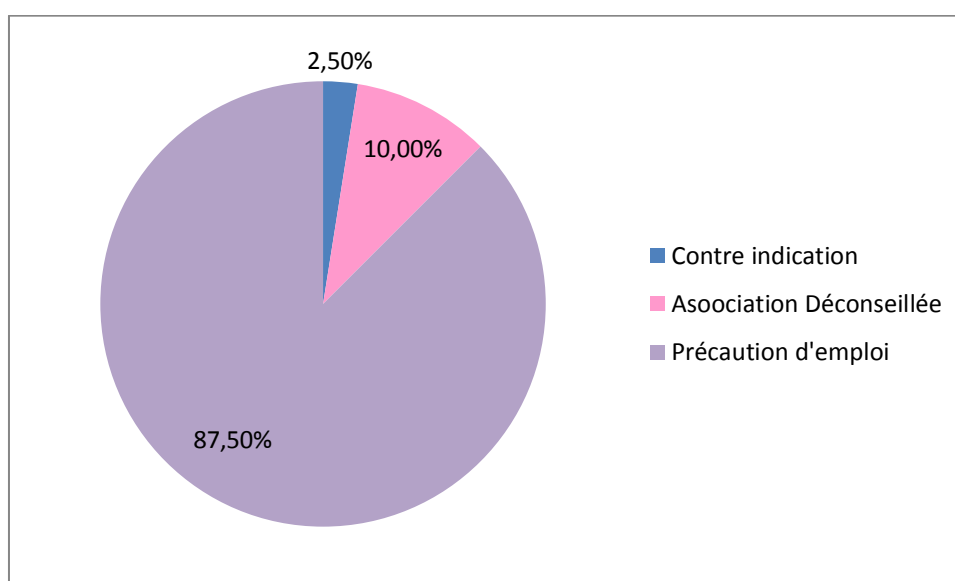


Figure 65 : Répartition des interactions recensées selon les niveaux de gravités du dictionnaire Vidal®.

Les **243** autres interactions qui sont relevées à partir d'autres sources sont réparties en : **156 (64,19%)** IAM modérées et **87(35,81%)** IAM mineures. **(Figure 66)**

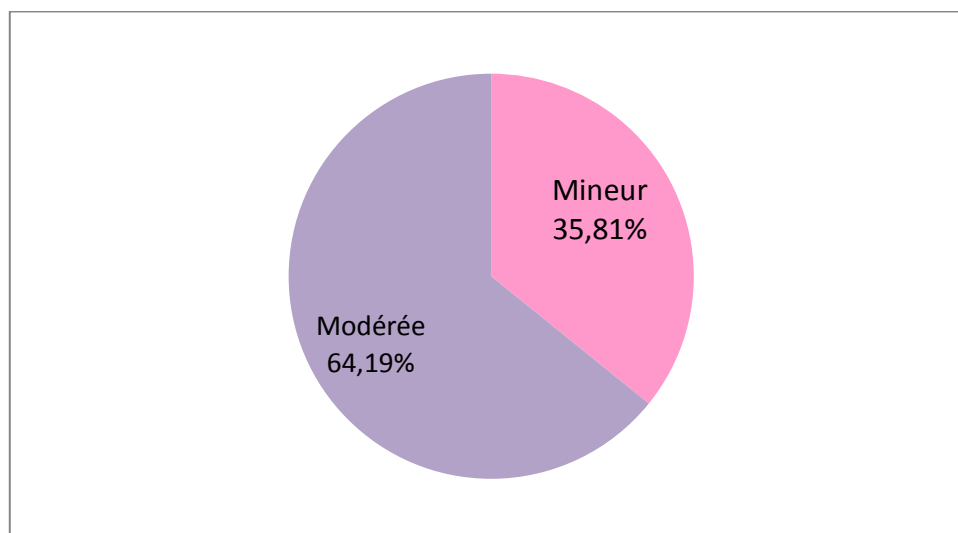


Figure 66 : Répartition des interactions recensées selon les niveaux de gravité de Thériaque.

La **figure 67** récapitule les pourcentages des interactions selon les niveaux de gravités de toutes sources confondues:

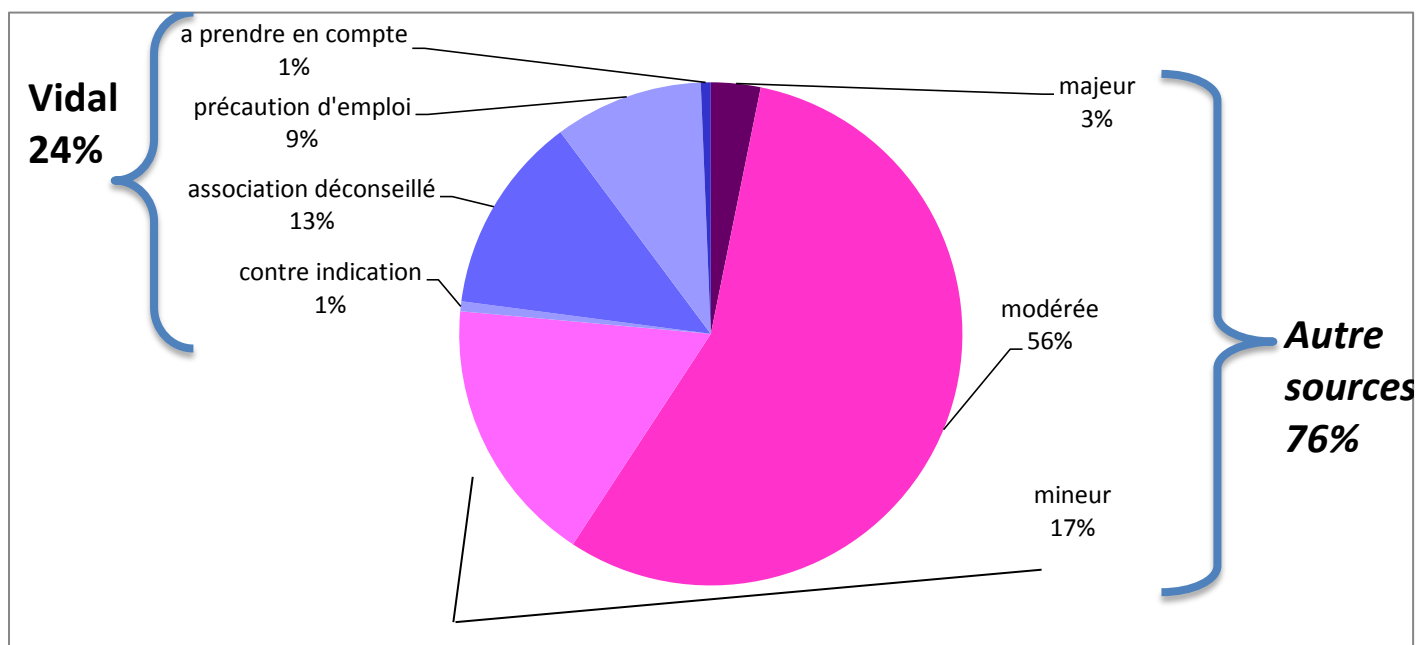


Figure 67: Répartition des interactions selon les niveaux de gravités de toutes sources confondues.

Les IAM détectées se répartissent selon Les classes pharmacologiques mises en cause, en :

65 IAM (22,97%) impliquant les antibiotiques ;

38 IAM (13,43%) impliquant le paracétamol ;

35 IAM (12,37%) impliquant les antiacides ;

34 IAM (12,01%) impliquant les hormones thyroïdiennes ;

32 IAM (11,31%) impliquant les antidiabétiques ;

19 IAM (6,71%) impliquant les hypocholestérolémiants ;

17 IAM (6,07%) impliquant les antifongiques azolés ;

11 IAM (3,88%) impliquant les benzodiazépines ;

9 IAM (3,18%) impliquant les corticoïdes ;

8 IAM (2,83%) impliquant les antidépresseurs tricycliques ;

7 IAM (2,47%) impliquant l'acide ascorbique ;

5 IAM (1,77%) impliquant les bêtabloquants ;

1 IAM (0,35%) impliquant les anticoagulants ;

1 IAM (0,35%) impliquant un antiépileptique et 1 IAM (0,35%) impliquant le millepertuis.
(Figure 68).

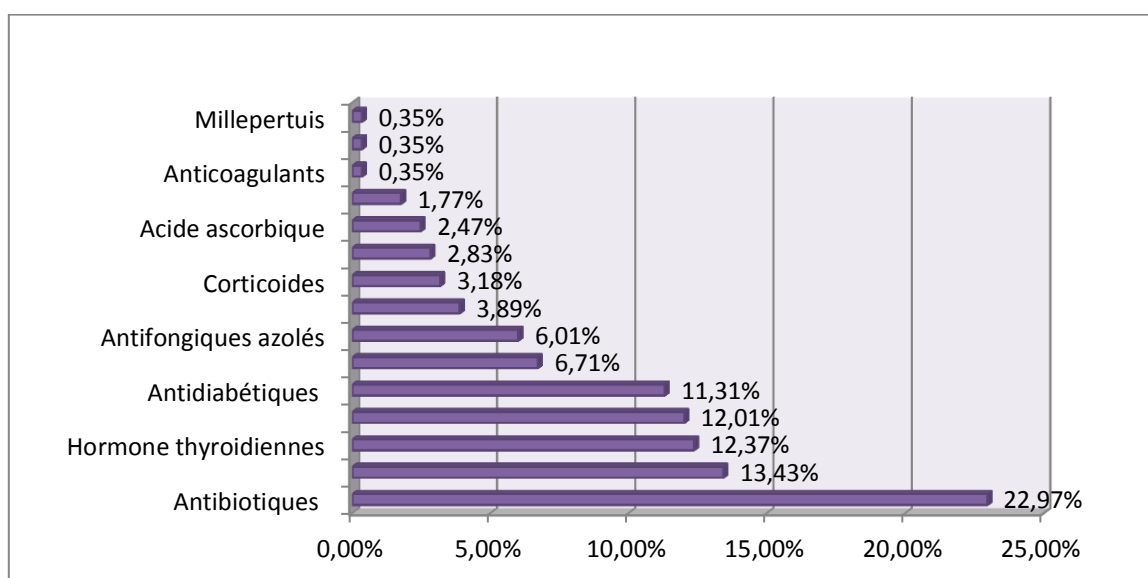


Figure 68 : Répartition des interactions selon les classes médicamenteuses impliquées.

Même si la majorité des IAM relevées sont de niveau de gravité faible, il existe quelques unes dont la conséquence « grossesse non désirée par échec de la contraception » requiert l'utilité de revoir les traitements associés et d'adapter les modalités de prise du CO, ceci est illustré par les cas cliniques exposés ci-dessous.

3.3. Cas cliniques illustrant l'impact des IAM impliquant les CO :

Dans cette partie des résultats, nous allons exposer quelques cas cliniques afin d'illustrer l'intérêt de la gestion des IAM induisant des échecs de contraception.

Cas clinique 1 :

Il s'agit d'une femme âgée de 42 ans, pesant 70 kg, souffrant de dyslipidémie et d'hypertension artérielle et prenant un contraceptif oral combiné COC minidosé de deuxième génération MICROGYNON® (0,15MG EE/0,03MG levonorgestrel). Elle fut interrogée dans un cabinet de gynécologie où elle suivait pour un contrôle de sa grossesse qui était au cinquième mois.

Elle nous a révélé avoir subi un accident vasculaire cérébral 3ans auparavant, cependant son mode de contraception n'a pas été réévalué, elle continua toujours de prendre le MICROGYNON® qui rappelle une contre indication absolue chez les patientes ayant subi un AVC.

Par la suite, elle a présenté des crises épileptiques répétitives, justifiant la prescription d'un antiépileptique le GARDENAL® (Phénobarbital) à raison de 2 mg/kg/jr, le médecin l'avertit de la possibilité d'un échec contraceptif sans aucune recommandation pour l'éviter.

La conduite à tenir aurait été de passer à une pilule normodosée en continu (supprimer la période d'interruption), le STEDERIL® (Norgestrel 0.50 mg + EE 0.05 mg x 21) (disponible en Algérie) aurait constitué un meilleur choix.

Effectivement 7 mois plus tard, sa gynécologue lui annonce qu'elle est enceinte, une grossesse qu'elle n'a aucunement désirée.

Cas clinique 2 :

Il s'agit d'une femme âgée de 33 ans, mise sous contraceptif oral minidosé Meliane® (20µG EE/75µG Gestodene) après son premier accouchement.

Elle s'est présentée à l'officine pour une prescription comportant un antalgique et un antitussif à visée antigrippal, elle a accepté de participer à notre questionnaire. Interrogée sur les traitements associés pris, elle déclare ne rien prendre sauf le paracétamol occasionnellement, interrogée sur l'éventualité de prise de jus ou de tisanes, elle nous avoua prendre une tisane « banale » contre le stress dont elle ne connaissait pas le nom mais qu'elle portait avec elle dans son sac.

Curieux, nous avons demandé à la voir et ce traitement banal s'est avéré être le millepertuis, puissant inducteur enzymatique contre indiqué en cas de prise des CO.

Nous lui avons demandé d'où elle a pu se procurer cette tisane et la notre surprise a été encore plus grande quand sa réponse a été internet. En effet après son premier accouchement elle est passée par une période de déprime pendant laquelle sa sœur habitant en France lui a ramené cette tisane « inoffensive » et depuis elle se sentait beaucoup mieux, par la suite elle a retrouvé cette tisane miracle sur un site de vente « OUEDKNISS » vendu par un certain vendeur habitant à Sétif qui lui livra la tisane par colis.

Nous avons essayé de retrouver cette annonce, malheureusement elle fut supprimé suite a l'achat cependant nous avons réussi à retrouver une trace de cette tisane qui a été vendu comme ayant un effet su « états de tristesse passagère et « les troubles du sommeil » sans mise en garde contre les interactions qu'il peut induire. (Voir Figure 69)



Figure 69 : Captures d'écran de l'annonce de Millepertuis sur internet.

Heureusement, cette femme n'a pas eu d'échec de contraception, cependant nous l'avons mise en garde contre les risques qu'elle encourt et sur la nécessité d'informer son médecin prescripteur sur tous les traitements pris en concomitance même s'il s'agit d'automédication.

Le millepertuis est accessible sans ordonnance dans quelques officines et représente donc, dans un contexte d'automédication, un risque majeur pour les patientes insuffisamment ou mal informées.

Cas clinique 3 :

Au cours de notre analyse, nous avons recensé trois patientes sous rifampicine :

- La première sous quadriantibiothérapie antituberculeuse pendant 2 mois (Isoniazide 5 mg/Kg/j, Rifampicine 10 mg/Kg/j, Ethambutol 15 mg/Kg/j, Pyrazinamide 25 mg/Kg/j), suivie d'une Biantibiothérapie pendant 4 mois : Rifampicine et Isoniazide aux mêmes posologies, elle prend comme contraception orale un COC minidosé triphasique le Trinordiol® (30µG/0,05MG/6JRS - 40µG/0,075MG/5JRS - 30µG/0,125MG/10JRS).
- La deuxième présente une forme combinée de tuberculose, elle fut mise sous RIFINAH® (Isoniazide+Rifampicine) 1cp/jr pendant 4 mois et prend comme contraception orale un COC minidosé triphasique le logynon® (30µG/0,05MG/6JRS - 40µG/0,075MG/5JRS - 30µG/0,125MG/10JRS).
- La troisième sous RIFATER (rifampicine+isoniazide+pyrazinamide) 1 cp /jr pendant 2 mois et prend comme contraception orale un COC minidosé monophasique le microgynon® (0,15MG EE/0,03MG levonorgestrel).

Les consensus actuels de prescription des contraceptifs associés aux antituberculeux [65] recommandent le stérilet comme la meilleure méthode contraceptive chez la femme tuberculeuse.

S'il faut prescrire des contraceptifs oraux, le choix se portera une formule contenant 50 µg d'EE avec prise en continu STEDERIL® (Norgestrel 0.50 mg + EE 0.05 mg x 21) (disponible en Algérie). Si une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait être de quatre jours.

Aucune de ses recommandations n'a été suivie chez ces patientes, les exposant ainsi à un risque d'échec contraceptif à tout moment.

4. Conclusion :

Les échecs de contraception par interactions médicamenteuses sont moins fréquents que l'oubli de pilule, mais tout aussi nuisibles, ils sont globalement méconnus ou connus de manière très imprécise.

Le dictionnaire Vidal® est sans aucun doute l'ouvrage consulté en première intention par les professionnels de santé. Or, il n'a pu détecter que **23,77 %** des IAM théoriques que nous avons pu répertorier ce qui souligne la nécessité de ne pas se contenter que du Vidal® et de se baser sur plusieurs sources documentaires validées.

L'existence de plusieurs sources d'informations pour la détection des interactions médicamenteuses rend difficile l'analyse des prescriptions. La création d'un outil bénéficiant d'une mise à jour en continu apparaît nécessaire. Dans ce contexte, Le carnet des interactions que nous avons développé permet de regrouper en un seul document les interactions médicamenteuses répertoriées dans diverses sources documentaires.

Les cas cliniques exposés démontrent que les échecs de contraception orale par interactions médicamenteuses sont évitables pour ce faire, Les prescripteurs doivent rechercher, lors de toute consultation de contraception, ou à l'occasion d'une consultation de suivi gynécologique un éventuel traitement concomitant à la prise de pilule, et de mettre en garde les patientes sur les risques liés à l'automédication.

Les médecins prescrivant un traitement à risque d'interaction médicamenteuse à une femme doit l'interroger sur la prise éventuelle d'une contraception hormonale et, le cas échéant, l'informer des contre-indications et lui proposer une méthode contraceptive adaptée à la prise de son traitement.

Enfin, le rôle du pharmacien dans la prévention de ces risques d'échecs est primordial. Lors de toute délivrance de contraception orale, il doit rechercher une éventuelle prise médicamenteuse concomitante, prévenir sur les risques d'échecs liés aux interactions médicamenteuses et expliquer la conduite à tenir si la femme se retrouve confrontée à l'une de ces situations. De même, en cas de délivrance d'un traitement à risque connu d'interactions médicamenteuses, il doit s'assurer auprès de la patiente qu'elle n'est pas sous contraception orale, notamment lorsqu'il s'agit d'un traitement en vente libre en officine tel que le millepertuis.

Conclusion générale et perspectives:

Malgré la progression impressionnante de l'utilisation de la pilule en Algérie, **4,68 millions** d'algérienne en 2015, le pays connaît un boum de naissance sans précédent, avec plus de un million nouveau-nés inscrits à l'état civil en 2015. Pourtant, l'efficacité de la contraception hormonale, lorsqu'elle est bien utilisée, est indiscutable (indice de Pearl* < 1 %).

Pourquoi, malgré le recours facile au médecin traitant, au gynécologue, au pharmacien, aux notices donnant une première indication sur l'attitude à adopter en cas de situations d'échec, aux sites Internet de vulgarisation médicale et aux forums féminins parlant de la contraception, les femmes continuent-elles de se retrouver si souvent dans une situation d'échec de la contraception hormonale orale?

Les résultats de notre étude montrent que la contraception semble être connue par les femmes, mais celles-ci ignorent bien certaines pratiques et réalité ; qu'il s'agisse des échecs par interactions médicamenteuses, par vomissements, par oubli de pilule ou par diarrhées sévères, le constat est identique : ces risques sont globalement méconnus ou connus de manière très imprécise. Ce manque de connaissance concerne tous les profils de femmes.

Les résultats de notre enquête révèlent une influence très significative de l'information délivrée par le prescripteur ou le pharmacien lors de la prescription ou de la délivrance de la pilule sur les connaissances des femmes a propos de la CO,

En effet, L'efficacité de la contraception repose sur l'information et la formation des patientes sur la conduite à tenir face aux situations d'échec de contraception. Cette formation de la patiente passe inévitablement par le ou les prescripteurs : médecin généraliste, gynécologue, sage-femme... etc.

À l'heure du multimédia où l'information médicale n'est plus l'exclusivité des professionnels de santé, le rôle du prescripteur est encore accentué pour rectifier des informations erronées, incomplètes ou mal comprises. Une information claire devrait être donnée, non seulement à chaque première prescription de contraceptif hormonal, mais à chaque renouvellement de prescription.

Au fil du temps, les recommandations évoluent, il est primordial Lors de tout enseignement sur la contraception, qu'il s'agisse d'une information en établissement scolaire par exemple ou d'un cours destiné à des étudiants en santé ou à des professionnels, les risques d'échecs de contraception orale par interactions médicamenteuses et troubles digestifs doivent être systématiquement abordés, au même titre que l'oubli de pilule.

Les échecs par interactions médicamenteuses, moins fréquents que l'oubli de pilule, mais tout aussi nuisibles, sont globalement méconnus ainsi que les conduites à tenir.

L'attention des prescripteurs doit être attirée sur le fait que le dictionnaire Vidal® n'a pu détecter que **23,77 %** des IAM que nous avons pu répertorier lors de l'analyse pratique des prescriptions, ce qui souligne la nécessité de ne pas se contenter que du Vidal® et de se baser sur plusieurs sources documentaires validées lors d'association avec des médicaments a haut potentiel d'interaction.

Afin d'éviter la survenue de grossesses non désirées dues aux interactions médicamenteuses, il est recommandé de rechercher, lors de toute consultation de contraception ou de délivrance, un éventuel traitement concomitant à la prise de pilule, et de mettre en garde la patiente sur les risques liés à l'automédication (le millepertuis notamment).

ANNEXE I

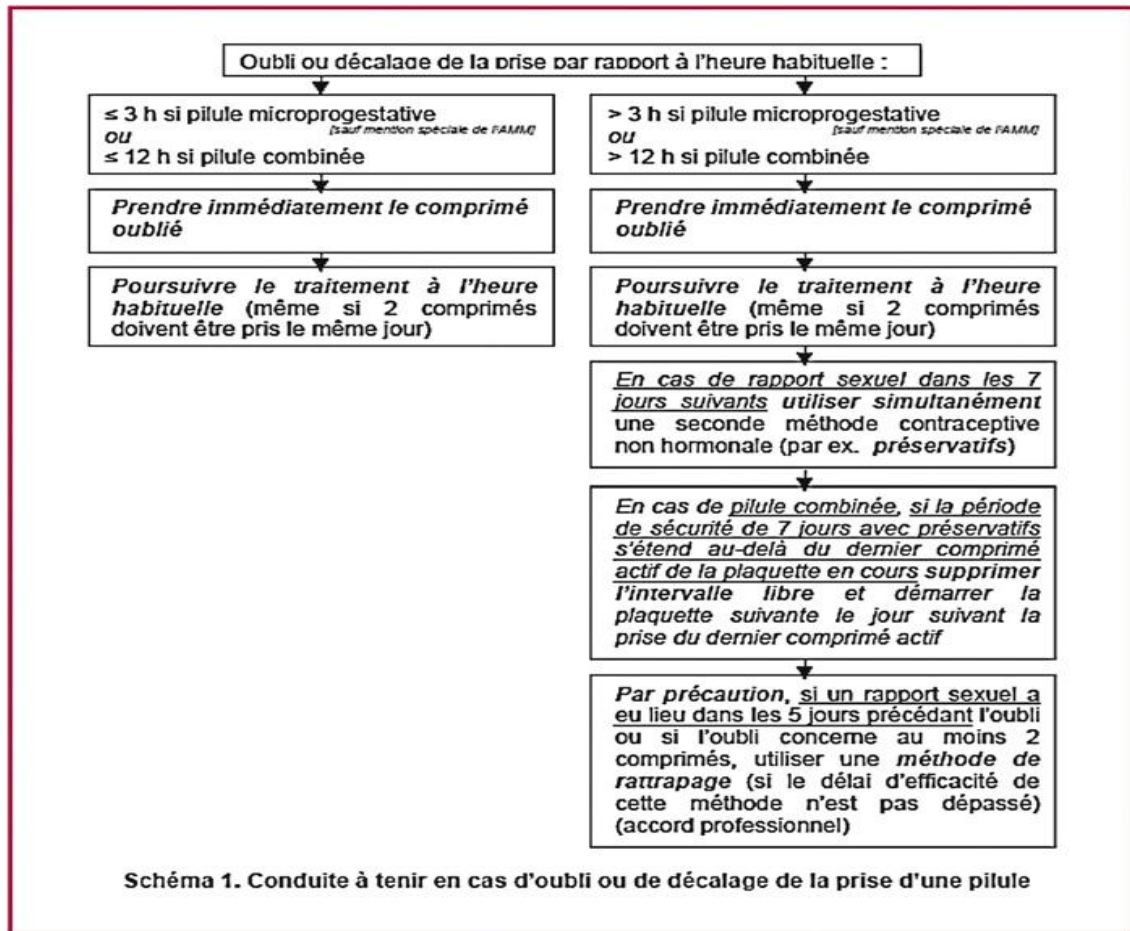


Schéma résumant la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule selon l'ANAES(2004)

ANNEXE II

Pilules de première génération : inexistantes sur le marché algérien.

Pilules de deuxième génération

PROGESTATIF	OESTROGENE : éthinyl œstradiol : EE							
levonorgestrel	Minidosée			Normodosée				
	Monophasique		Biphasique		Triphasique		Monophasique EE=0,50 mg	
	Nom /prix	Dosage (EE/progestatif)	Nom /prix	Dosage (EE/progestatif)	Nom /prix	Dosage (EE/progestatif)	Nom /prix	
	Microgynon ® 230 DA	0,03MG /0,15MG	Adepal ® 220.86 DA	0,15MG /0,03MG(B LANCs) ET 0,20MG/0,04MG (ROSE ORANGE)	Logynon® 121.39 DA	30µG /0,05MG/6JRS - 40µG/0,075MG/5JRS - 30µG/0,125MG/10JRS	Hyan® 75 DA	0,03MG
	Minidril ® 237 DA	0,03MG /0,15MG	Eval® 135 DA	0,15MG /0,03MG(B LANCs) ET 0,20MG/0,04MG (ROSE ORANGE)	Trinordiol ® 385 DA	30µG /0,05MG/6JRS - 40µG/0,075MG/5JRS - 30µG/0,125MG/10JRS	Pregnon®	0,75 mg (OU 750µG)
	Oralcan ® *	0,03MG /0,15MG	-	-	TRi-regol® *	30µG /0,05MG/6JRS - 40µG/0,075MG/5JRS - 30µG/0,125MG/10JRS	-	-
	Rigevidon ® *	0,03MG/0,15MG	-	-	Trigestrel ® *	0,03MG/0,05MG - 0,04MG/0,075MG - 0,03MG/0,125MG	-	-
	Famynon ® *	0,25MG/0,05MG	-	-	-	-	-	-
Ovidon® *	0,25MG/0,05MG	-	-	-	-	-	-	
DL-Norgestrel	-	-	-	-	-	Stediril® 119.19 DA	0,05MG	

Pilules oestroprogestatives de deuxième génération disponible en Algérie

Pilules de troisième génération

PROGSTATIF	OESTROGENE : éthenyl œstradiol : EE	
Desogestrel	Minidosée	
	Monophasique	
	Nom /prix	Dosage (EE/progestatif)
	Marvelon® 301.07 DA	0,03MG/0,15MG
	Mercilon® 301 DA	0,02MG/0,15MG
Gracial ® *	30µG/125µG (COMP. BLANCS) ET 40µG/25µG (COMP. BLEUS)	
Gestodene	Meliane ® 427.8 DA	20µG/75µG
	Minesse® 670 DA	15µG/60µG

Pilules oestroprogestatives de troisième génération disponible en Algérie

Pilule de quatrième génération

PROGSTATIF	OESTROGENE : éthenyl œstradiol : EE	
	Minidosée	
	Monophasique	
	Nom /prix :	Dosage (progestatif /EE) :
Cyprotérone CYPROTERONE / ETHINYLESTRADIOL	Diane35® 470 DA	2MG /35µG
	Jasmine® 815 DA	3MG / 30µG

Pilules oestroprogestatives de quatrième génération disponible en Algérie

Pilules microprogestatives

PROGESTATIF (microdosé en continu)		
PROGSTATIF	Nom /prix	Dosage (progestatif)
Desogestrel	Cerazette® 435.02 DA	0,075MG
Levonorgestrel	Microval ® 138 DA	0,03MG

Pilules microprogestatives disponibles en Algérie

Pilules macroprogestatives

PROGSTATIF	PROGESTATIF (macrodosé en continu)	
Lynestrenol	Nom /prix :	Dosage (EE/progestatif) :
	Surgestone ® *	0,5 MG
	Orgametril ® 280.37 DA	5MG

Pilules macroprogestatives disponibles en Algérie

Les pilules du lendemain

PROGSTATIF :	Nom /prix :	Dosage (progestatif) :
Levonorgestrel	Norlevo ® *	750µG (OU 0,75MG)

Pilules du lendemain disponibles en Algérie

* momentanément indisponible

ANNEXE III



FACULTE DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Questionnaire sur «LA CONTRACEPTION ORALE » POUR LA PATIENTE

Ce questionnaire est à remplir de façon anonyme.

Mettez (ou cochez) la réponse appropriée

Partie I: Données sociodémographiques et médicales

I. 1. quel Age avez vous:

I.2. Votre niveau d'étude :

Néant

Secondaire

Primaire

Universitaire

Moyen

I.3. Combien d'enfants avez-vous :

I.4. Utilisez-vous une contraception Actuellement?

Oui

Non

Si NON, pourquoi ?

Grossesse

Désir de grossesse

Autre

Si Oui, quelle contraception utilisez-vous ?

Pilule

Préservatif

Stérilet

Méthodes naturelles (Retrait, Calcul)

Implant

Autres

précisez :

Pour les patientes qui utilisent un autre moyen de contraception que la pilule

I.5. Avez-vous déjà pris la pilule auparavant ?

OUI

NON

Si Non, Raison de non choix de la pilule ?

Peur d'Effets secondaires

Moins Efficace

Peur d'oubli

Autre, préciser

Raisons médicale (Maladie)

Si Oui, raison de changement de la pilule ?

Effets secondaires

Moin Efficace

Problème d'observance(Oubli)

Autre, préciser

Raisons médicale (Maladie)

Partie II: Utilisation de la pilule évaluation de la conformité de CO

Les questions de la partie II sont dirigées vers les patientes qui utilisent La pilule comme un moyen de contraception

II.A. Utilisation de la pilule :

II.A.1.Quelle est le nom de votre pilule:

Elle est de :

Première Génération

Troisième Génération

Deuxième Génération

Quatrième Génération

Je ne sais pas

II.A.2.Est-ce il y'a eu un changement de la pilule :

Oui

Non

Si oui cause du changement :

Effets secondaires

Non remboursable

Autre précisez :

II.A.3./Ressentez-vous des gênes liées à votre Pilule actuelle?

OUI

NON

Si OUI lesquels ?

- Troubles digestives (Nausées, Vomissement...)
- Céphalées migraineuses ou non
- Prise du poids
- Perturbation du cycle
- Nerfs
- Autres précisez :

II.A.4. qui vous a orienté ou prescrit votre pilule pour la première fois ?

- Votre gynécologue
- Entourage (famille, amis....)
- Votre médecin traitant (télévision)
- Médias (internet,
- Pharmacien
- sage femme

II.A.5. Le pharmacien vous délivre-t-il la pilule :

- Avec Ordonnance
- Sans Ordonnance

II.A.6 .Lors de la prescription de votre pilule avez-vous bénéficié de conseil d'utilisation :

- OUI
- NON

II.A.7.Lors de la délivrance de votre pilule avez-vous bénéficié de conseil d'utilisation :

- OUI
- NON

II.A.8.Si vous aviez des questions au sujet de votre contraception orale, vers qui vous dirigeriez-vous le plus facilement ?

- Médecin
- Pharmacien
- Gynécologue
- Internet
- Infirmière
- Autres

II.A.9.Avez-vous déjà eu une grossesse non programmée sous pilule ?

- OUI
- NON

Raisons possibles :

II.A.10. Sur une échelle de 1 à 10, quelle est votre degré de satisfaction par rapport à la pilule ?

II.B. Evaluation de CO prescrit :

II.B.1. Combien mesurez-vous (cm) :

Dans quelle fourchette se situe votre poids (kg) :

- | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ≤ 45 | <input type="checkbox"/> [55-60[| <input type="checkbox"/> [70-75[|
| <input type="checkbox"/> [45-50[| <input type="checkbox"/> [60-65[| <input type="checkbox"/> [75-80[|
| <input type="checkbox"/> [50-55[| <input type="checkbox"/> [65-70[| <input type="checkbox"/> ≥ 80 |

II.B.2. Souffrez vous d'une des maladies suivantes :

- Hypertension Artérielle
- Diabète
- Troubles du bilan lipidique
- Présence ou ATCD de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire...)
- Présence ou ATCD de thrombose artériel (AVC, infarctus...)
- Problème de la coagulation sanguine.
- Migraine
- Altération de la fonction hépatique
- Antécédent de cancer hormonodépendant (cancer du sein ou cancer de l'endomètre)

Savez- vous si l'un de vos parents souffre d'une des maladies suivantes ?

- Problème veineux (phlébite, embolie pulmonaire)
- Problème artériel (AVC, infarctus de myocarde...)
- Problème de la coagulation du sang.
- Je ne sais pas

II.B.3. est ce que vous fumez ? OUI NON

II.B.4. Est-ce que vous allaitez ? OUI NON

II.B.5. Prenez vous un ou des médicaments de façon régulière :

- Oui Non

Si OUI lesquels

Partie III : Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation de la pilule.

Les questions de la partie III sont dirigées vers les femmes qui utilisent la pilule actuellement ou qui ont déjà l'utilisés précédemment (femmes ayant une expérience avec la pilule)

III.A. Evaluation des connaissances de la femme sur l'Utilisation globale de la pilule au quotidien

III.A.1 / A part la pilule, Quels sont les moyens de contraception que vous connaissez ?

- | | | |
|--|---|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Pilule | <input type="checkbox"/> Préservatif masculin | <input type="checkbox"/> Anneau |
| <input type="checkbox"/> vaginal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stérilet | Préservatif féminin | |
| Diaphragme | | |
| <input type="checkbox"/> Implant | <input type="checkbox"/> Patch | <input type="checkbox"/> |
| Spermicide | | |
| <input type="checkbox"/> Méthode Naturelle (calcul, Retrait) | | <input type="checkbox"/> Autre |
| précisez.. | | |

III.A.2 / D'après vous Peut on tomber enceinte pendant la semaine ou on arrête la pilule? (entre 2 plaquettes)

- OUI NON Je ne sais pas !

III.A.3 / D'après vous Doit on attendre la fin des règles pour débiter une nouvelle plaquette de pilule ?

- OUI NON Je ne sais pas !

III.A.4/ Si vous tombez enceinte alors que vous prenez la pilule, d'après vous est ce que c'est dangereux pour le foetus ?

- OUI NON Je ne sais pas !

III.A.5/D'après vous, est ce que vous n'avez pas besoin de prendre la pilule si vous allaitez ?

- OUI NON Je ne sais pas !

III.A.6/Pensez vous que la pilule protège contre les maladies sexuellement transmissibles ?

- Oui Non Je ne sais pas

III.B. Les connaissances des femmes sur les attitudes à avoir pour éviter les échecs contraceptifs.

III.B.1. /Avez-vous déjà oublié de prendre votre pilule ?

- Non, Jamais
 Oui, parfois
 Oui, régulièrement

III.B.2. Connaissez-vous le délai maximal d'oubli de la pilule au-delà duquel la couverture contraceptive diminue ?

III.B.3. Lorsque l'oubli dépasse ce délai, Quelle conduite à tenir adoptez-vous (ou adptoriez-vous) dans cette situation ? (plusieurs réponses sont possibles)

- J'arrête la prise de la pilule.
 Je saute la prise de comprimé et je continue ma plaquette normalement jusqu'à la fin.
 Je prends les deux comprimés à l'heure de prise habituelle
 Je prends immédiatement le comprimé même si cela me fait prendre deux comprimés le même jour et je continue ma plaquette normalement jusqu'à la fin.
 J'ajoute une autre méthode de contraception supplémentaire si rapport dans les 7 jours suivant. (Ex : Préservatif)
 J'utilise la Contraception d'urgence si rapport des les 5 jours avant l'oubli.
 Je continue de prendre la pilule tous les jours et je commence la plaquette suivante sans arrêter les 7 jours à la fin de la plaquette en cours ; si l'oubli concerne l'un des 7 derniers comprimés de la plaquette.
 Je ne sais pas

III.B.4/Quelle conduite à tenir adoptez-vous (ou adptoriez-vous) en cas de vomissement (ou diarrhées) qui surviennent après la prise de pilule ?

- Je reprends un autre comprimé à n'importe quel moment de survenue des vomissements.

- Je reprends un autre comprimé mais dans un certain délai.
- Je reprends un autre comprimé si les vomissements surviennent juste après ma prise de pilule
- Je ne reprends pas un autre comprimé
- Je ne sais pas

Commentaire ou questions

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

***Merci pour votre
Participation !***

ANNEXE IV

Dr BENABED Fatima Zohra

Tlemcen le 01/02/2016

Pharmacienne maitre assistante en pharmacologie

Tel : 0775554952

e-mail : f_benabed@live.fr

A monsieur le chef de service de médecine nucléaire

**Objet : Enquête sur L'Usage des Contraceptifs Oraux :
Etat des connaissances des Femmes et Prévention des échecs de
Contraception.**

Monsieur,

Dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, nous sollicitons votre autorisation d'interroger les patientes se présentant au niveau de votre service par le biais d'un questionnaire listé ci-après en pièce jointe.

Dans un premier temps l'objectif principal de cette étude est d'observer les caractéristiques médicales, démographiques et sociales des patients sous contraceptifs à la recherche d'erreurs d'utilisation afin de promouvoir une information adaptée par le biais de brochures d'information.

Dans un deuxième temps, les médicaments associés recueillis grâce au questionnaire serviront à étudier les interactions médicamenteuses en terme de fréquence et de spécialités pharmaceutiques impliquées ; dans le but de proposer des attitudes thérapeutiques permettant de préserver l'efficacité du contraceptif.

Le questionnaire est anonyme, réalisé après consentement de la patiente.

Je vous prie de croire, Monsieur a l'expression de mes sincères salutations.

ANNEXE V

ماذا افعل في حالة نسيان حبة من حبوب منع الحمل ؟!

إذا كان النسيان أقل من 12 ساعة أو 3 ساعات (ميكروفال) على حسب نوع حبوب منع الحمل الخاصة بك قومي بأخذ القرص الذي نسيته على الفور وتابعي تناول الأقراص الاخرى حتى نهاية الصفحة

إذا تجاوزت هذا الوقت :

يؤخذ القرص المنسي على الفور حتى و أن ترتب على ذلك أخذ قرصين في نفس اليوم , وتابعي تناول الأقراص الأخرى حتى نهاية الصفحة في حالة حصول علاقة جنسية خلال سبعة أيام بعد النسيان, استخدمي طريقة منع حمل إضافية (الواقي الذكري مثلا في حالة حصول علاقة جنسية بدون حماية خلال خمسة أيام قبل النسيان استخدمي وسائل منع الحمل الخاصة بحالات الطوارئ

في حالة نسيان قرص من السبعة أقراص الأخيرة في الصفحة الجارية يجب بدء الصفحة الموالية في اليوم التالي لتناول اخر حبة دون توقف في حالة نسيان قرصين أو أكثر , يؤخذ القرص الأخير المنسي على الفور وتابعي حبوب منع الحمل حتى نهاية الصفحة , و استخدمي أيضا طريقة منع حمل إضافية (الواقي الذكري مثلا) خلال سبعة أيام

ماذا افعل في حالة التقيؤ و الاسهال

إذا حمل تقيؤ أو اسهال حاد في الساعات الأربع التالية لتناول قرص منع الحمل قد يتجم عن ذلك فقدان فعاليتها في هذه الحالة يجب أخذ قرص اخر قورا

تذكير

إذا كنت تخافين نسيان تناول حبوب منع الحمل , هناك الذي يمكن مساعدتك

Pil' à l'heure, iPilule et maPilule, Lady Pill Reminder

هي تطبيقات مجانية تبعث لك التنبيهات متكررة حتى يتأكد بوعده أخذ حبوب منع الحمل, وهذا لا يحتاج الى اتصال بالانترنت طبعا

Service de médecine nucléaire

Brochure d'information sur les contraceptifs oraux

Ce dépliant vous aidera à mieux comprendre l'utilisation au quotidien de la pilule et a conduite à tenir face aux échecs contraceptifs pour éviter une grossesse non désirée.

هذا المنشور يساعدك علي الفهم الجيد لكيفية الاستعمال اليومي لحبوب منع الحمل و كيف تتصرفين في حالات النسيان, التقيؤ و الاسهال لتفادي اي حمل غير مرغوب فيه

Réalisée par :

DR. BENABED .F.Z maitre assistante en pharmacologie
BEKHLIL Lamia interne en sixième année pharmacie
ALLOUI Awatif interne en sixième année pharmacie

2015 / 2016

La Contraception Orale :

La pilule est un médicament même si elle ne soigne aucune maladie . Chaque type de pilule agit différemment , Il est donc important de bien comprendre son mode d'action et ses modalités de prise. N'hésitez pas à demander à votre médecin, votre pharmacien , votre gynécologue ou une sage-femme des informations sur son fonctionnement.

Rappelez-vous que...

Pour être efficace, la pilule doit être prise régulièrement, au même moment de la journée.

Pour être efficace, la pilule doit être commencée le premier jour des règles, si non associer une autre méthode contraceptives les 7 premiers jours.

La Nouvelle plaquette est reprise après les 7 jours d'arrêt, que les règles soient terminées ou non, l'intervalle d'arrêt entre deux plaquettes ne doit pas excéder 8 jours.

Si vous prenez la pilule régulièrement, il n'y a pas un risque de tomber enceinte pendant la semaine D'arrêt de la pilule (entre deux plaquettes)

la pilule ne provoque pas de malformations chez un bébé dont la mère a pris des comprimés en début de grossesse.

La pilule ne protège pas des infections sexuellement transmissibles (IST).

Que faire si j'ai oublié une prise ?

Si l'oubli est inférieur à un délai de 12h ou 3h (Microval®): Prenez immédiatement le comprimé oublié et poursuivez la plaquette comme d'habitude.

Si vous avez dépassé ce délai :

- Prenez immédiatement le dernier comprimé oublié (même si vous devez prendre 2 comprimés le même jour) et poursuivez la plaquette comme d'habitude.
- Si un rapport a eu lieu dans les 7 jours suivant l'oubli, une méthode contraceptive mécanique (Préservatif, par exemple) doit être simultanément utilisée.
- En cas de rapport sexuel non ou mal protégé dans les 5 jours précédant l'oubli, prenez une contraception d'urgence.
- Si l'oubli concerne un des 7 derniers comprimés actifs, poursuivez la plaquette jusqu'à la fin des comprimés actifs, puis enchaînez avec la plaquette suivante sans interruption.
- Dans les cas où 2 comprimés ou plus ont été oubliés, utiliser en supplément une contraception locale pendant les 7 jours suivants, tout en continuant la prise normale des comprimés suivants.

Que faire en cas de vomissements ou diarrhées ?

L'absorption de la pilule peut être affectée en cas de vomissements ou diarrhées intenses dans les 4h qui suivent sa prise. Il faut alors reprendre un comprimé (si possible identique au précédent, si la pilule comporte plusieurs dosages).

Rappel :

Si vous avez peur de l'oublier ou de vous tromper, votre smartphone peut vous aider !

Pil' à l'heure, iPilule et maPilule, Lady Pill Reminder sont des applications gratuites, qui vous envoient des alertes journalières, à l'heure souhaitée, répétée tant que vous n'avez pas pris votre pilule, et ce sans nécessiter une connexion internet.

حبوب منع الحمل

تعتبر حبوب منع الحمل ادوية حتى و ان كانت لا تعالج اي مرض, يختلف كل نوع عن الآخر في طريقة تأثيره من المهم معرفة طريقة تأثيره وكذلك طريقة استعمال هذا الدواء لا ترددي في استشارة الطبيب او الصيدلي حول طريقة استعمال هذا الدواء

تذكير

من اجل أن تكون حبوب منع الحمل فعالة, يجب أخذها بانتظام وفي نفس الوقت من اجل أن تكون حبوب منع الحمل فعالة يجب أخذها بداية اول يوم في الدورة الشهرية في حالة عدم أخذها في اليوم الأول يجب استعمال طريقة منع حمل إضافية (الواقي الذكري مثلا) خلال السبعة أيام الأولى

يجب بدء الصفحة الموالية بعد سبعة أيام فقط من التوقف عن الصفحة السابقة سواء كانت الدورة الشهرية انتهت ام لم تنته

إذا كنت تأخذين حبوب منع الحمل بانتظام , لا يوجد أي خطر حصول الحمل في الفترة التوقف عن تناولها

إذا كنت تأخذين حبوب منع الحمل واكتشفت أنك حامل فلا تقلقي لأنها لا تتسبب في أي ضرر أو تشوهات للجنين

حبوب منع الحمل لا تحمي من الأمراض التي تنتقل عن طريق الجنس

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Actualité N°22 Santé MAG, (2013). Société Algérienne de la fertilité et de la contraception.2013, p.15
- [2] : ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.
[http : // www.santé.gov.dz /](http://www.santé.gov.dz/)
- [3] : POLLET Agathe, (2013).Impact de la remise d'une information écrite sur les connaissances des femmes en médecine générale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine de l'université de PARIS DIDEROT.2013.
- [4] : Organisation Mondiale de la Santé, (2005). Rapport sur la santé dans le Monde: Donnons sa chance à chaque mère et à chaque enfant. Editions de l'OMS. Genève. 2005, p262
- [5] : Jocelyn Bérubé, (2002). Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses, mythe ou réalité ?! . Janvier 2002, volume 37, numéro 1, p.57
- [6] : ENCHA-RAZAVI F, ESCUDIER E, (2012). Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein: organogenèse, tératogenèse. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2012.
- [7] : Aurélie DARRES, (2013). Le rôle et la connaissance du pharmacien d'officine dans le conseil et la délivrance de la contraception. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université de LIMOGES, faculté de pharmacie.2013.
- [8] : DR NAUDIN-ROUSSELLE P, (2013). Le moniteur des pharmacies, la contraception hormonale.16 mars 2013, n°178, p. 6.
- [9] : La revue prescrire, (2012). estradiol + nomégestrol (ZOELY°), Contraceptif oral promu comme plus "naturel", mais sans avantage clinique tangible. Juin 2012, Tome 32, N° 344, p.408
- [10] : SERFATY D, GABRIEL L, LECLERCQ I, (2009). Contraception par oestroprogestatif. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gynécologie. 2009.
- [11] : Dr Chafika Mazouni, Dr Jean-Pierre Menard, Pr Marc Gamberre, (2010). Le livret de l'externe, Gynécologie Obstétrique. Edition Tsunami.2002, p849-857.
- [12] : H .R. Jisk SS, (2011). Risk of non fatal venous thrombo-embolism in woman using oral contraceptives containinig drospirénone copmared with lévonorgestrel. 21 Apr 2011, p.342.
- [13] : Prescrire Rédaction, (2002). "éthinyloestradiol 30 µg + drospirénone-Jasmine°, Une contraception orale avec un progestatif trop peu évalué. 2002 ; 22 (229) : 410-413.

- [14] : Jean-Baptiste HITIER, (2013). Etat des lieux de la contraception chez les militaires féminins et de son attente pendant les activités de terrain. Etude auprès des centres médicaux des armées de la région Nord-est, thèse Pour obtenir le grade de docteur en médecine, université de LORRAINE, faculté de médecine de NANCY. 2013.
- [15] : FRANCONVILLE E, (2011). Etat des lieux de la contraception oestroprogestative en France en 2010. Thèse de doctorat Pharmacie. Lille .2011, p. 96.
- [16] : Ema Ferreira, Caroline Morin, (2007). Québec Pharmacie, La contraception en post partum. janvier 2007, vol. 54, n° 1, p.8
- [17] : Léon Perlemuter, Gabriel Perlemuter, (2010). Guide de thérapeutique (6 ème Edition). Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2010
- [18] : Haute Autorité de santé (HAS), (2013). Document de synthèse: Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Mars 2013, Mise à jour janvier 2015.
- [19] : ANNE SIBUET, (2009). La contraception de la bonne connaissance par le pharmacien au bon usage par le patient.thèse pour l'obtention du titre docteur en pharmacie.Université JOSEPH FOURIER. Faculté de pharmacie de GRENOBLE.2009.
- [20] : bis SERFATY D,2008. comment l'utilisation des contraceptifs a -t-elle évolué en france en 2007?. 2008
- [21] : TAHOU C, 2007. Histoire de la contraception: thèse pharmacie,toulouse III.2007, p:131.
- [22] : LUARD A,2007. Guide des dispositifs médicaux rencontrés à l'officine. thèse : pharmacie , paris.2007,p 120
- [23] : CARLOTTI N, (2008).Contraceptifs hormonaux. La revue du praticien.2008, p.21-28
- [24] : BLAUDINE COURBIERE, XAVIER CARCOPINO, (2012). Livre de gynécologie Obstétrique. Nouvelle Edition.2012.
- [25] : JAMIN C, MADELENAT P, (2008).Rationaliser la contraception progestative (hors DIU au lévonorgestrel). Gynécol Obstet Fertil.2008, p.557-562.
- [26] : Haute Autorité de santé (HAS), (2013). Fiche mémo : Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). Juillet 2013, mise à jour janvier 2015.
- [27] : BLANC B, MADELENAT P ,(2004).La stérilisation à visée contraceptive. Edition Elsevier.Paris.2014

[28] : DEWULF S, DECAUDIN B, ENGRAND J.B,(2004). Stérilisation tubaire par mise en place d'un dispositif médical implantable par hystérocopie (système Essure®) : étude préliminaire de faisabilité. Journal de Pharmacie Clinique. 2004, p :249-252.

[29] : DEWULF S, DECAUDIN B, ENGRAND J.B,(2004). Stérilisation tubaire par mise en place d'un dispositif médical implantable par hystérocopie (système Essure®) : étude préliminaire de faisabilité. Journal de Pharmacie Clinique. 2004, p :249-252.

[30] : La revue prescrire, (2009).Contraceptifs oraux dits de “3e génération” : réévaluation par la HAS. Juillet 2009, TOME 29 N° 309, page 496-497.

[31] : Julien GIROUX, (2013).Actualités pharmaceutiques n°527 : Le point sur les pilules estroprogestatives et le risque de thrombose veineuse. Elsevier Masson. Juin 2013, p. 42-45.

[32] : McADAMS M, STAFFA J.A, DAL PAN G.J,(2007)The concomitant prescribing of ethinyl estradiol/drospirenone and potentially interacting drugs. Contraception .2007, p.278– 281.

[33] : Jean Calop, Samuel limat ,Christine fernandez,Gilles Aulagner,(2012).Pharmacie clinique et thérapeutique. 4 ème Edition.Editeur : Elsevier Masson.2012,p.1148-1160.

[34] : PIERRE BEAULIEU et CHANTAL LAMBERT, (2010). Le précis de pharmacologie, du fondatal à la clinique.

[35] : Agence nationale de sécurité de médicament (ANSM), (2013). 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

[36] : LA REVUE PRESCRIRE,(2011). Contraception estroprogestative orale, alias “la pilule”. Aout 2011, TOME 31 N° 334, PAGE 635-637.

[37] : Pierre Gourdy, Véronique Kerlan, (2010). Hormonal contraception in women at risk for vascular or metabolic diseases: Guidelines of the French society of endocrinology.2010, p.10-29

[38] : Brynhildsen J, (2014). Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. Therapeutic Advances in Drug Safety .2014 p.5: 201–213.

[39] : LAMANDE Tiphaine, (2013). l'information detenue par les patientes leur permet-elle de gerer correctement un oubli de pilule?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.Université de NANTES, faculté de médecine.2013.

[40] : HAS,(2013). Contraception chez l'homme et chez la femme.Avril 2013

[41] : Aubény E, (2008). Contraception d'urgence. La revue du praticien.15 jan 2008, p:50-54.

[42] : Les données des RCP des médicaments du Dictionnaire Vidal® (versions papier et électronique)

[43] : NOMENCLATURE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE AU 31 MAI 2015 (AU NOMBRE DE 4991). Fichier Excel.

[44] : la revue prescrire juillet 2009/ TOME N° 309

[45] : Pharmaster over_blog.com (*CLASSIFICATION DES PILULES CONTRACEPTIVES* Par AMSTER Article publié dans une revue marocaine en 2005 Mise à jour du 27/06/11)

[46] : S. Fridmann, , C. Goujard, A.-M. Taburet, P. Faucher, RéférencesEn Gynécologie O b s t é t r i q u e© General Medicine Publications, Vol 16, p 1-5.

[47] : Roccio M, Gardella B, Maserati R, Zara F, Iacobone D, Spinillo A ,(2011). Low-dose combined oral contraceptive and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus Contraception.2011 83 (6): 564-70

[48] : Emilie DESACHY, (2012). Les échecs de contraception à l'adolescence. Université Henri Poincaré, Nancy I, École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz.

[49] : Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C,(2012). La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? Population et Sociétés. 2012, n°492.

[50] : CAUSSÉ Camille, (2015). Connaissances et perceptions de la contraception orale : enquête auprès de 200 jeunes femmes en MIDI-PYRÉNÉES. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université TOULOUSE II PAUL SABATIER, faculté des sciences pharmaceutiques.2015

[51] : M.N. Laveissière, C. Pélissier, M.G. Lê ,(2002). Oral contraception in France in 2001: results of an opinion poll survey conducted on 3609 women between 15 and 45.2002, p.221-222

[52] : Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R, (2013). Contraception orale et risque vasculaire. Rapport Académie Nationale de Médecine .2013, p.1-16.

[53] : Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M, (2014). Estimate of Venous Thromboembolism and Related-Deaths Attributable to the Use of Combined Oral Contraceptives in France. 2014, p. 9: 1-9.

[54] : Dr. GHARBI, Dr. BENNEZAIR Imane, Dr. HAMMOULIA Imane, (2014).Evaluation du phénomène de l'auto médication dans la wilaya de Tlemcen, mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Faculté de médecine, département de pharmacie tlemcen.2014. p.71

[55] : Haute Autorité de santé (HAS), (2013). Fiche mémo : Contraception hormonale orale : dispensation en officine. Décembre 2013, mise à jour janvier 2015, p.1

[56] : Lemaitre S, Collier F, Hulin V, (2009). Intérêt d'internet comme outil d'information en cas d'oubli de pilule en MG. La Revue Du Praticien. décembre 2009; p.59:7- 15.

[57] : Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A, (2012). Contraception. EMC Traité de Médecine Akos 2012, p. 7: 1-9.

[58] : www.ansm.sante.fr : Interactions médicamenteuses – Thésaurus

[59] : A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management Ninth edition Edited by Karen Baxter 2010

[60] : www.theriaque.org

[61] : Le guide prescrire 2016 Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : Comprendre et décider.

[62] : www.drugs.com

[63] : Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M,(2005). Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions : a comparison with evidence from the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2005 ; 61 : 327-35

[64] : V Jurus, S Bossaert, B Charpiat, (2006). Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments antirétroviraux. 2006, Volume 25, numéro 3.

