

La contraception orale en médecine générale

Gabrielle Pellet, Dr Hélène Piclet – Marseille*

En France, 36,5% des femmes utilisent la pilule comme contraception¹. Un chiffre qui reflète une importante patientèle. Ce pourcentage varie intrinsèquement en fonction de l'âge de la patiente, concernant majoritairement les femmes nullipares jeunes. Il évolue aussi depuis des années, en fonction de l'histoire de la pilule, de ses effets et de ses risques. Ces derniers sont, pour beaucoup, bien connus des médecins mais restent encore peu ou pas assez recherchés. Quant aux effets indésirables, ils représentent la première peur des patientes dont les craintes sont souvent non fondées scientifiquement, ou non entendues et prises en charge par les médecins.

Cet article a pour but de remettre au centre de la consultation de médecine générale la contraception orale, son initiation et sa modification possible, adaptée à la patiente. Il permettra aussi de rappeler les effets et risques prouvés en lien avec la pilule œstroprogestative (PO) et microprogestative (PM). Nous rappellerons également les grands principes de la pilule du lendemain.

Concernant nos sources, nous nous appuyerons en majeure partie sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2019 et du Comité National de Gynécologie Obstétrique Français (CNGOF) 2018. Nous répondrons également aux questions de l'enquête sur la pilule menée par mail en février dernier en collaboration avec la revue (*cf.* Preuves & Pratiques n° 95). Les résultats ont montré l'intérêt des lecteurs et surtout des lectrices pour ce sujet, puisque 80% des répondeurs étaient des femmes. Les résultats ont également montré un meilleur pourcentage de bonnes réponses par les femmes que par les hommes.

CE QUE NOUS SAVIONS

La physiologie hormonale en quelques lignes

Le progestatif est le composé qui donne la plus grande partie de l'action contraceptive de la pilule, par trois actions combinées :

- Son effet anti-gonadotrope. Le progestatif inhibe le pic de LH sécrété par l'hypothalamus qui est nécessaire à l'ovulation. Il inhibe donc indirectement l'ovulation.
- L'action atrophiante du progestatif sur l'endomètre, empêchant toute nidation.
- L'épaississement de la glaire cervicale.

Le progestatif se fixe au récepteur de la progestérone, mais également aux récepteurs androgènes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, entraînant des effets indésirables plus ou

moins importants en fonction de la force de liaison aux récepteurs¹². À faible posologie, il n'inhibe que la LH, mais pas la FSH, ce qui maintient une formation des follicules sécrétant l'œstrogène. Les pilules microprogestatives préservent donc une œstrogénie relative avec moins de sécheresse vaginale.

Les œstrogènes induisent également un effet anti-gonadotrope avec un rétro-contrôle négatif de la FSH et donc l'inhibition de la formation folliculaire. Les œstrogènes sont rajoutés à la pilule pour limiter les effets secondaires notamment androgéniques des progestatifs.

Risques connus liés aux pilules

► **Risque thromboembolique des PO** : l'incidence de l'utilisation de la pilule au cours des années a été marquée par

les accidents thrombotiques en lien avec ces médicaments. Depuis 2013, toutes les contraceptions de 3^e et 4^e génération sont remboursées, en raison d'un risque plus élevé avec certaines de ces pilules.

► **Risque cardiovasculaire** : les études montrent que l'utilisation prolongée d'une PO peut induire des changements athérosclérotiques indépendamment des effets pro-thrombotiques. On observe une augmentation des risques d'infarctus d'un facteur 1,7 par rapport aux patientes sans PO².

► **Risque carcinologique** : il est décrit une augmentation modérée du risque du cancer du sein, d'un facteur de 1,20 à 10 ans, pour les patientes avec une contraception orale, PO comme PM³. Ce surrisque tend à disparaître après arrêt de la pilule. Chez les femmes présentant un antécédent familial de cancer du sein, il n'a pas été montré de surrisque avec la pilule et ce même dans le cadre d'une pathologie héréditaire type BRCA1 ou syndrome de Lynch : le surrisque lié à la pilule est indépendant du risque génétique pour lequel ces femmes bénéficient déjà d'une surveillance renforcée.

Rappelons enfin les effets protecteurs bien connus des PO : l'apparition du cancer de l'ovaire, de l'endomètre et colorectal est significativement en baisse de 20% à 44% chez les femmes avec une PO, et ce de façon durable sur 30 ans. Il n'y a pas encore de données significatives sur l'influence de la PM sur les cancers cités précédemment.

En phase de rémission d'un cancer, seul le cancer du sein et certains types de cancer ovarien contre-indiquent la contraception hormonale.

CE QUE NOUS FAISONS

En mars dernier nous avons réalisé une enquête auprès des médecins généralistes concernant leurs habitudes de prise en charge de la contraception orale. Sans développer en détails les résultats, voici quelques points importants :

- Une majorité des généralistes interrogés renouvellent, à tort, une PO malgré une hypertension artérielle non contrôlée. Une grande partie ne prennent pas en compte les antécédents cardiovasculaires des parents (infarctus et AVC). Le CNGOF a établi un tableau récapitulatif des contre-indications aux pilules hormonales en relation avec les effets indésirables cardiovasculaires, thromboemboliques et cancérigènes de la PO (Tableau 1).

- Malgré les dernières recommandations de la HAS de 2019, une consultation dédiée n'est organisée qu'une fois sur deux lors de l'initiation de la contraception : pour beaucoup ce n'est pas le motif principal de la consultation. Alors que le temps consacré à la contraception en consultation est insuffisant, les bilans biologiques sont eux prescrits en excès. Aucun bilan biologique de dépistage n'est recommandé dans la population générale sans aucun facteur de risque, ni signe clinique. Le seul bilan recommandé est la recherche de trouble métabolique pour les femmes sous œstroprogestatif, à faire uniquement tous les 5 ans (Tableau 2).

CE QUE NOUS AVONS APPRIS

Risque thrombotique

Le risque thrombotique est plus important la première année ; on parle d'effet starter. Les progestatifs de 2^e génération à base de lévonorgestrel étaient considérés comme le moins à risque thromboembolique. La HAS recommande donc toujours de commencer par une pilule de 2^e génération avec la possibilité de mettre celle de 3^e génération au norgestimate, à risque identique. Pour cette raison, seules les pilules de 2^e génération sont actuellement remboursées.

Cependant, les pilules de 4^e génération, à base de diénogest ou nomegestrol, ont prouvé un risque diminué par rapport aux pilules de 2^e génération, sans pour autant être mis en première intention encore (Tableau 3)⁴.

Les effets secondaires démontrés

- **Prise de poids** : c'est la première inquiétude retrouvée en consultation⁵. Pourtant les études ne s'accordent pas pour affirmer la prise de poids. Les plus récentes montrent une baisse de la masse maigre pour une augmentation de la masse grasseuse sans variation de poids avec certaines pilules surtout microprogestatives. Elles constatent une légère augmentation de poids pour les implants et pour les DIU hormonaux. Actuellement, le CNGOF retient uniquement l'implant et le contraceptif injectable comme contraception à risque de prise de poids, et ce de façon non systématique. La seule observation avérée est une tendance à une variation alimentaire chez la femme sous pilule, autant par un effet orexigène qu'anorexigène. Il est à noter aussi un effet anti-minéralocorticoïde de certains progestatifs : leur action diurétique (drospirénone, diénogest) permet une diminution des sensations de gonflement et de lourdeur.

► **Tableau 1** : Contre-indications de la contraception hormonale selon les antécédents de la patiente¹⁰.

Pilule œstroprogestative		
Facteurs de risque artériovoineux		Possibilité d'utilisation
Âge > 35ans		Possible en l'absence d'autre FDRV
Surpoids, obésité		Possible en l'absence d'autre FDRV
Tabac > 15 cigarettes/j		Possible en l'absence d'autre FDRV
Antécédents familiaux 1 ^{er} degré IDM/AVC avant 55 ans (père), avant 65 ans (mère)		Contre-indication
HTA non équilibrée		Contre-indication
Dyslipidémie	Non contrôlée	Contre-indication
	Contrôlée	Possible en l'absence d'autre FDRV
Diabète insulino-dépendant	Évolution > 20 ans	Contre-indication
	Sans complications	Possible en l'absence d'autre FDRV
Diabète de type 2		Possible en 2 ^e intention, sans complication vasculaire du DT2
Migraine	Avec aura	Contre-indication
	Simple	Possible en l'absence d'autre FDRV
ATCD familiaux 1 ^{er} degré de MVTE < 50 ans		Contre-indication
Thrombophilie biologique connue		Contre-indication
Facteurs de risque oncogène		Possibilité d'utilisation
Antécédents familiaux de cancer du sein, ovarien, de l'endomètre		Pas de contre-indication
Antécédents personnels de cancer du sein, ovarien		Contre-indication
Antécédents de cancer autre		Pas de recommandation
Pilule microprogestative		
Hépatopathie		Contre-indication
Maladie veineuse thromboembolique < 1 an		
Antécédents personnels de cancer du sein, ovarien		

HTA : Hypertension ; DT2 : Diabète de type 2.

Source : CNGOF, 2018¹⁰.► **Tableau 2** : Bilan sanguin à 3 mois pour une pilule œstroprogestative¹¹.

Dosages recommandés	Non recommandés sans point d'appel
Glycémie à jeun	Bilan hépatique
Triglycérides	LDL, HDL
Cholestérol total	Bilan de coagulation dont Protéine C, S

Source : Recommandation HAS, 2019¹¹.



forxiga
(dapagliflozine) 10mg

**1^{ER} iSGLT2
DISPONIBLE
EN FRANCE***

AGIR AUJOURD'HUI POUR DEMAIN

1 comprimé
de 10 mg

1 fois/jour

- **Dans le DT2** : En cas d'association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme les sulfamides hypoglycémiant, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline comme les sulfamides hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.
- **Dans la MRC** : FORXIGA® doit être ajouté aux traitements standards en cours.

FORXIGA® peut être initié chez des patients atteints ou non de DT2, ayant un DFG \geq 25 mL/min/1,73 m²

Chez les patients diabétiques, l'efficacité glycémiq ue de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est $<$ 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques si un contrôle glycémiq ue complémentaire est nécessaire.

INDICATION **DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2)**

FORXIGA® est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémiq ue ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE²

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Prix indication Diabète de type 2 : 38,29 euros. Agréé aux collectivités - Remboursement Sécurité Sociale 65% pour l'indication « FORXIGA® est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémiq ue : - en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles ; - en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ; - en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés ; - en trithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés ».

INDICATION **MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC)**

FORXIGA® est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

FORXIGA® doit être ajouté aux traitements standards en cours.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE³

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Prix indication Maladie rénale chronique : Indication non remboursable à la date du 02 novembre 2021 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge uniquement selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'accès précoce accordé depuis le 21/10/2021.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION¹

Liste I.

Nouvelle donnée de sécurité

Nous souhaitons attirer votre attention sur la lettre aux professionnels de santé « Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) » publiée le 27/11/2020 sur le site de l'ANSM. **Pour une information complète sur cette lettre aux professionnels de santé, nous vous invitons à la consulter via le lien suivant** : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>

* Date de commercialisation 06/04/2020.

iSGLT2 : Inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 ; **DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit FORXIGA® ; 2. Haute Autorité de Santé (HAS) - Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 18 novembre 2020.

3. Haute Autorité de Santé (HAS) - Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 27 octobre 2021.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

AstraZeneca

► **Tableau 3** : Évaluation du risque thromboembolique en fonction du progestatif.

Progestatif		Risque thromboembolique Femme / an	Exemples de spécialité*
2 ^e génération : Mono-, bi-, tri-phasique	Norgestrel ou lévonorgestrel	5-7/10 000	OPTIDRIL, OPTILOVA
	Norgestimate	5-7/10 000	TRIAFÉMI, OPTIKINZY
3 ^e génération	Désogestrel	9-12/10 000	VARNOLINE
	Gestodène	9-12/10 000	MÉLODIA
	Diénogest	5/10 000	QLAIRA
4 ^e génération	Drospirénone	9-12/10 000	JASMINE, YAZ
	Nomégestrol	3/10 000	ZOELY
Femme sans pilule		2/10 000	
Femme enceinte		20/10 000	

*Liste non exhaustive

Source : Morimont L et coll. *Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. Frontiers in Endocrinology, 2021 ;12. Doi : 10.3389/fendo.2021.769187.*

► **Acné** : les dernières études montrent un effet réducteur de l'acné par des pilules anti-androgéniques. Alors que celles au lévonorgestrel sont très androgéniques, celles contenant de la drospirénone ou du norgestimate limitent le développement de l'acné dû à la pilule⁶. Il reste tout de même souvent nécessaire de compléter par un traitement anti-acnéique local.

► **Troubles de l'humeur** : il a été observé une augmentation des troubles de l'humeur, avec l'apparition de dépression la première année de mise sous PO et PM. Une partie des variations d'humeurs sont, quant à elles, imputées aux variations brusques d'hormones dans les pilules œstroprogestatives. Une administration progressive de plusieurs dosages pourrait théoriquement diminuer ces troubles.

► **Libido** : le désir sexuel est très difficilement quantifiable, nous n'avons pas de données imputables uniquement sur la contraception orale, l'environnement jouant énormément sur la patiente⁷. Il n'existe pas de consensus sur la question, mais il est possible que ce changement soit en partie lié aux dyspareunies par sécheresse vaginale due à une pilule OP sous-dosée en œstrogène. Cette hypothèse expliquerait en partie aussi l'augmentation observée des infections urinaires et candidoses vulvo-vaginales.

► **Mastodynies** : elles sont rapportées dans deux contextes différents. Soit la patiente présente des mastodynies pré-menstruelles en lien avec une baisse brutale d'hormones. On adaptera sa pilule en passant à une contraception triphasique ou biphasique. Soit la patiente présente des mastodynies constantes, auquel cas la clinique suggère un surdosage en œstrogène. En baissant la dose d'œstrogène, on devrait atténuer les symptômes.

Les effets cités ci-dessus ne sont pas exhaustifs, cependant notre rôle de soin primaire est de permettre une information sur les effets les plus fréquents, essayer d'adapter la pilule à la patiente avant de laisser la main au spécialiste.

Pilule du lendemain

L'information autour de la pilule du lendemain est nécessaire durant la consultation de contraception. Contrairement à une idée trop répandue (37% des médecins de notre enquête), la pilule du lendemain n'est pas abortive : le lévonorgestrel, comme l'acétate d'ulipristal, bloquent l'ovulation pendant les 5 jours suivant la prise. Ces pilules ont donc une action anti-conceptionnelle au début du cycle, mais n'ont aucune efficacité si l'ovulation a déjà eu lieu. Elles ne vont pas déclencher

les règles, cependant le cycle suivant peut être légèrement avancé ou reculé. L'acétate d'ulipristal (Ellaone) a montré une efficacité supérieure, et ce jusqu'à 5 jours après le rapport, à la différence du lévonorgestrel (Norlevo), efficace sous 3 jours⁸. En revanche, l'acétate d'ulipristal diminue l'efficacité d'une pilule hormonale utilisée dans les suites. En cas d'oubli de pilule, précédé d'un rapport dans les 5 jours, une femme pourra utiliser Ellaone, mais devra porter une protection mécanique, en plus de sa contraception, jusqu'au prochain cycle. Il est donc conseillé, en première intention pour une femme sous contraceptif oral, de privilégier la pilule du lendemain au levonorgestrel. Elle sera efficace si prise dans les 3 jours après l'oubli de la contraception, sans baisse ensuite de l'effet de la pilule.

CE QUE NOUS DEVRIONS FAIRE

Une consultation dédiée pour adapter la pilule à la patiente : la consultation d'initiation de pilule est nécessaire pour non seulement éliminer les contre-indications aux contraceptifs oraux, mais aussi permettre un temps d'échange afin d'informer sur les effets possibles de la pilule. Elle est valorisée par la sécurité sociale avec une cotation spécifique, CCP, qui correspond à un acte de 46€ pris en charge à 100% entre 15 et 25 ans révolus.

Tout d'abord, le médecin peut rassurer la patiente sur la prise de poids et sur les baisses de libido, les deux effets les plus anxiogènes pour les patientes, encore trop peu significatifs malgré les études, notamment pour la contraception orale. Une information claire sur les effets indésirables potentiels permet ensuite à la patiente de faire un choix éclairé sur le type de contraceptif. Il est démontré que lorsque le choix vient du patient, l'observance est meilleure par la suite⁹. Il est possible de proposer à la patiente de s'informer chez elle par des sites adaptés : www.choisirsacontraception.fr

Enfin, le généraliste permet une prise en charge optimale en expliquant la démarche à suivre en cas d'oubli de pilule (Tableau 4). Par ces diverses informations, jouant sur l'observance et sur la bonne prise de la pilule du lendemain, nous pourrions espérer une baisse des 72% d'IVG sous contraceptif (stérilet ou pilule).

Concernant la consultation à 3 mois : elle permet de vérifier le bilan cardiovasculaire, clinico-biologique et d'adapter la contraception en fonction des symptômes ressentis.

Dès lors que la patiente peut être éligible à une PO, il nous incombe d'adapter sa pilule à ses plaintes somatiques, autant que possible (Tableau 5).

► **Tableau 4** : Oubli d'une pilule.

Oubli d'une pilule œstroprogestative > 12h		
Semaine du cycle	Niveau de risque	Action conseillée
Semaine 1 (J1-J7)	Haut risque : Non couverte par la semaine précédente d'arrêt	Pilule oubliée + 7j préservatif Si rapport < 5j avant l'oubli Levonorgestrel (1 ^{re} intention) ou ulipristal
Semaine 2 (J8-J14)	Risque intermédiaire : Pilule active si pas d'oubli en S1	Pas d'oubli < 5j : Pilule oubliée
		Oubli < 5j : Pilule oubliée + Préservatif
Semaine 3 (J15-J21)	Très faible (sauf en cas d'oubli S2) : Considérer l'oubli comme le temps placebo de la semaine 4	Enchaîner avec les comprimés actifs de S3 puis passer à une nouvelle plaquette
Semaine 4 (J22-J28)	Pas de risque	Continuer la plaquette
Oubli d'une pilule microprogestative > 12h		
		Pilule oubliée + Préservatif 7j
Rapport non protégé < 5j		Pilule oubliée + Préservatif 7j + Pilule du lendemain

► **Tableau 5** : Effets indésirables et actions possibles pour y remédier.

Effet indésirable décrit par la patiente	Mécanisme physiologique	Actions envisageables		
Mastodynie et/ou migraine précataméniale, trouble de l'humeur	Chute brutale d'hormone	Passage à une pilule en continue		
		PO Sauter les placébos	Initier une PM CEZARETTE	
		Passage à une pilule bi- ou tri-phasique		
		Pilule 2 ^e gén. ADEPAL, TRINORDIOL	Pilule 3 ^e gén. TRIAFEMI	Pilule 4 ^e gén. QLAIRA
Mastodynie en continue, nausées	Surdosage en œstrogène possible	Baisse de l'œstrogène de 30 à 20 µg		
		Pilule 2 ^e gén. OPTILOVA	Pilule de 3 ^e gén. HARMONET, MERCILON	
Spotting	Sous-dosage en œstrogène	Augmentation de l'œstrogène de 20 à 30 µg		
		Pilule 2 ^e gén. MINIDRIL, OPTIDRIL	Pilule 3 ^e gén. VARNOLINE, VARNOLINE CONTINU	
Ménorragie, métrorragie	Éliminer : infection non observance	Passage à une pilule en continue		
		PO Sauter les placébos	Initier une PM CEZARETTE	
Acné	Activité androgénique	Progestatif, anti ou non androgénique : Norgestimate, Drospirénone, Diénogest		
		Pilule 3 ^e gén. TRIAFEMI, OPTIKINZY	Pilule 4 ^e gén. YAZ, JASMINE, QLAIRA	
Prise de poids, lourdeur	Rétention d'eau possible	Progestatif anti-minéralocorticoïde : Drospirénone, Diénogest		
		Pilule de 4 ^e gén. YAZ, JASMINELLE, JASMINE	PM SLINDA	

Conclusion

La contraception orale évolue continuellement depuis sa création dans le but de limiter ses effets indésirables, ses risques cardiovasculaires et thromboemboliques. De nouvelles pilules de 5^e génération sont arrivées sur le marché, mais ne font pas encore l'objet de recommandations. Nous pouvons tout de même retenir l'importance de :

- Faire une consultation dédiée, coté CCP (46€) pour les femmes jusqu'à 25 ans, pour rechercher les risques potentiels liés aux hormones et pour donner une information sur les effets indésirables possibles avérés.
- Permettre une consultation des 3 mois de qualité en prenant le temps d'écouter les plaintes fonctionnelles de la patiente, pour adapter au mieux sa pilule si besoin, et ainsi améliorer son observance.
- Prescrire une pilule du lendemain, en expliquant son action sur l'ovulation et sur son effet dépendant du cycle féminin. L'oubli d'une pilule sera donc pris en charge différemment en début de cycle, à haut risque, qu'en fin, où le risque est mineur.



←
Références
de l'article

*Gabrielle Pellet, D^r Hélène Piclet
Service de Gynécologie obstétrique, Hôpital Nord, Marseille
helene.piclet@ap-hm.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Les auteurs remercient le D^r Pelligrini pour ses lumières sur l'endocrinologie féminine.