

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE.....	8
1) Résumé de l’histoire de la contraception orale estroprogestative.....	9
2) Le sur-risque thrombo-embolique veineux induit par les estroprogestatifs..	11
3) L’affaire des estroprogestatifs de troisième et quatrième générations.....	13
3.1) Les fondements de l’affaire.....	13
3.1.1) La méfiance du public et des médias.....	14
3.1.1.1) Le « pill scare ».....	14
3.1.1.2) Une crise de confiance qui s’approfondit.....	15
3.1.1.3) La loi du 29 décembre 2011.....	15
3.1.1.4) Les représentations du médicament.....	17
3.1.2) Des prises de position divergentes de la part des institutions.....	17
3.1.2.1) Une évaluation européenne en 2001.....	17
3.1.2.2) L’évaluation française de 2002.....	18
3.1.2.3) 2007-2009: Les EP3G en deuxième intention, mais remboursables.....	19
3.1.2.4) 2009-2011: EP3G et EP4G: des risques comparables.....	20
3.1.2.5) La remise en question de la place des EP3G dans la stratégie thérapeutique.....	20

3.1.3) Taux de prescription important des EP3G/EP4G.....	21
3.2) Le facteur précipitant: le cas de Marion Larat.....	24
3.3) Le cœur de l'affaire.....	25
3.3.1) Les volets judiciaire et médiatique de la crise.....	25
3.3.1.1) La plainte de Marion Larat.....	25
3.3.1.2) L'article du <i>Monde</i> : « <i>Alerte sur la pilule de 3<sup>ème</sup></i> <i>et 4<sup>ème</sup> génération</i> ».....	27
3.3.1.3) La médiatisation de l'affaire.....	29
3.3.2) Des experts publiquement suspectés de conflits d'intérêts.	30
3.3.3) La réplique institutionnelle.....	32
3.3.3.1) Le communiqué de presse du Ministère.....	32
3.3.3.2) Les actions de l'ANSM auprès de ses partenaires..	33
3.3.3.2.1) Les prescripteurs.....	33
3.3.3.2.2) Le public.....	33
3.3.3.2.3) Les industriels.....	34
3.4) Prise en charge des EP3G par l'Assurance maladie.....	34
3.4.1) Pas d'évaluation « médico-économique » du médicament en France ?.....	34
3.4.2) Quelles ont-été les raisons du déremboursement des EP3G ?.....	35
3.5) Les répercussions commerciales sur l'année 2013.....	38
3.5.1) Les ventes.....	38
3.5.2) Les perspectives commerciales.....	39

3.6) L'enquête <i>Fecond</i> 2013 : « <i>Vers un nouveau modèle contraceptif ?</i> ».....	40
3.7) La veille sanitaire.....	42
3.7.1) Les données de la pharmaco-épidémiologie.....	42
3.7.2) La sous-notification des effets indésirables.....	42
3.7.2.1) Des réformes insuffisantes ?.....	43
3.7.2.1.1) La directive européenne du 15 décembre 2010.....	43
3.7.2.1.2) La loi française du 29 décembre 2011.....	44
3.7.2.2) Les notificateurs.....	44
3.7.2.3) Les freins à la notification.....	45
3.8) Le cas de DIANE 35® et de ses génériques.....	46
3.8.1) Un cadre de prescription bien défini par les autorités sanitaires.....	46
3.8.2) Des produits massivement vendus et prescrits hors autorisation de mise sur le marché.....	46
3.8.3) La procédure de suspension de l'autorisation de mise sur le marché.....	48
4) Discussion.....	49
4.1) Une dilution des responsabilités.....	49
4.2) Le déremboursement des EP3G.....	51
4.3) Les échecs de la pharmacovigilance.....	52
4.4) Quelles sont les conséquences de l'affaire sur le modèle contraceptif français?.....	53

DEUXIEME PARTIE.....	56
Introduction.....	57
Matériel et Méthodes.....	58
Résultats.....	65
Discussion.....	78
CONCLUSION.....	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	86
ABREVIATIONS.....	92
ANNEXES.....	93

## INTRODUCTION

La notion de **risque** investit de plus en plus les sociétés contemporaines. Le sociologue Patrick Peretti-Watel estime que le monde dans lequel nous vivons est chaque jour plus sûr mais comporte paradoxalement toujours plus de risques.(1) Pour Ulrich Beck, leur prolifération s'explique en grande partie par leur imperceptibilité : « *Les risques propres à la civilisation contemporaine échappent à nos perceptions, ils restent tapis dans les formules des physiciens et des chimistes* ». (2)

Il n'est pas de **produit de santé** sans effet indésirable. Si l'on exige d'un médicament qu'il apporte un bénéfice sur la qualité ou la quantité de vie, il est impossible d'échapper au risque qu'il induit. Ce dernier paraît fréquemment lointain et mal compris de son utilisateur et n'est souvent correctement appréhendé que par les seuls professionnels de santé.

Pourtant l'exposition du public au produit de santé est massive. Martine Pérez, journaliste, nous rappelle qu' « *aujourd'hui, tout le monde ou presque prend des comprimés, depuis la naissance jusqu'à la mort* ». (3) C'est le cas d'**individus malades** comme de **patients sains**. Ces derniers se voient prescrits vaccins, contraceptifs, compléments alimentaires, parfois sans détenir les notions fondamentales à une première approche du risque d'effet indésirable qu'ils encourent.

Pour M. Pérez, c'est le « *tiraillement entre le médicament* », produit si particulier, « *et la firme pharmaceutique « industrie comme les autres »* », composant avec « *la pression des actionnaires, le besoin d'être plus fort que la concurrence [...], la nécessité de promotion par le biais du marketing* », qui « *est à l'origine de plusieurs crises sanitaires graves au cours des dernières années* ». (3)

Ainsi se sont succédées les **crises sanitaires françaises**, du DISTILBENE® en 1971, aux prothèses PIP® en 2010, en passant par les affaires de l'hormone de croissance, du sang contaminé et du MEDIATOR®.

La méconnaissance par les patients du risque lié à l'utilisation d'un produit de santé constituait le dénominateur commun de chacune de ces crises.

Leur traitement médiatique a pu faire l'objet de controverses.

Si les médias sont parfois parvenus à se faire le **relais de lanceurs d'alerte**, ils ont souvent subi les foudres de la communauté scientifique condamnant des discours jugés alarmistes et approximatifs.

Jean-Daniel Flaysakier, médecin et journaliste, estime que la santé publique « *est, par essence, pluridisciplinaire, puisqu'elle intègre un aspect médical et scientifique, mais aussi une dimension sociale, économique, sociologique et politique. **Cette complexité n'est pas faite pour permettre un traitement rapide, et complet à la fois, de l'information*** ». (4)

Pour le journaliste américain Gary Schwitzer, les médias « *ont une responsabilité particulière dans la couverture des nouvelles sanitaires et médicales. [...] Il n'est pas suffisant d'être précis et clair. [...] (Ils) ont la responsabilité de refléter les besoins et les problèmes de la population, de manière proportionnelle* ». (5)

Le **14 décembre 2012** s'orchestre un véritable « coup médiatique ». Il provoque une importante exposition dans l'espace public d'un risque lié à une certaine classe de contraceptifs : les pilules estroprogestatives de troisième et quatrième générations exposeraient davantage à un accident vasculaire que les autres.

A cette date, une femme victime d'un accident thrombo-embolique veineux **porte plainte** contre le fabricant de son contraceptif et le président de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Le jour même paraît dans le journal *Le Monde* un **article polémique** évoquant cette plainte, le rôle supposé défaillant des autorités sanitaires et une suspicion de collusion entre industriels et professionnels de santé. (6)

Une **déferlante médiatique** s'abat alors sur l'espace public, mettant souvent en difficulté autorités institutionnelles et professionnels de santé qui craignent la résurgence du « pill scare » britannique de 1995.

Ce travail étudie les causes, le déroulement et les conséquences de l'affaire des estroprogestatifs de troisième et quatrième générations de 2013. Il comporte deux parties :

-une analyse de l'affaire basée sur l'étude de documents publiés par les autorités institutionnelles, les médias, les sociétés savantes et les revues scientifiques,

-une enquête observationnelle effectuée auprès de 988 femmes en âge de procréer ayant pour objectif de déterminer l'influence de l'affaire sur le comportement des femmes vis-à-vis de leur contraception.

Le recueil des données s'est effectué entre le 4 novembre et le 16 décembre 2013.

# **PREMIERE PARTIE**



## 1) RESUME DE L'HISTOIRE DE LA CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE

En 1951, la compagnie *Syntex* synthétise au Mexique le norethindrone, progestatif norstéroïde, qu'elle ne développera pas.(7)

Au cours des années 1950, de nombreux acteurs établis au Mexique et dans plusieurs Etats d'Amérique du Nord (la *Fondation Worcester* du Massachusetts en particulier) travaillent de concert à l'association de la molécule à un estrogène de synthèse: le mestranol.

Le produit est expérimenté chez la Femme sur l'île de Porto Rico, puis d'autres tests ont lieu à Haïti et au Mexique.

**ENOVID®**, la **première pilule estroprogestative** est commercialisée dès 1957 aux Etats-Unis dans le cadre du traitement de « *troubles gynécologiques* » et trouve son indication contraceptive légale en 1960. La loi Neuwirth du 29 décembre 1967 ouvre à ce produit le marché français.(7–9)

Dès 1961, le risque cardiovasculaire induit par cette association est mis en évidence.(10)

Progressivement, à la fin des années 1960 et au cours des années 1970, différents travaux viennent compléter les connaissances autour du risque vasculaire, artériel et veineux, et étayent les différentes contre-indications. (3–6)

Le mestranol qui nécessite d'être administré à fortes doses est abandonné et remplacé par l'éthinyl-estradiol.

Les premières pilules macrodosées (75 à 100 µg d'éthinyl-estradiol) laissent progressivement leur place aux normodosées, puis finalement, à la fin des années 1970, aux minidosées, contenant moins de 50µg d'éthinyl-estradiol.

L'un des buts recherchés est de diminuer l'incidence des événements thrombotiques veineux.(7,14)

En parallèle, le composé progestatif auquel on attribue plutôt les accidents artériels, évolue lui aussi.(15)

Les estroprogestatifs de **première génération** (EP1G) contiennent un progestatif dérivé de la norethistérone, nécessitant d'être administré à forte dose.

Chez la **deuxième génération**, commercialisée à partir de 1973, le progestatif devient le norgestrel ou son isomère actif, le levonorgestrel, pouvant être proposés à dose plus faible.(7)

La fréquence des événements cardiovasculaires diminue.(15)

Les pilules de **troisième génération** investissent le marché dès 1984.(16) Elles comportent l'un des progestatifs suivants: le désogestrel, le gestodène, le norgestimate.

L'objectif est de diminuer encore le risque artériel et permettre d'abaisser les doses d'éthinyl-estradiol sans perte d'efficacité contraceptive.(7,17)

Paradoxalement, en antagonisant en partie le métabolisme de l'éthinyl-estradiol, ils augmentent sa concentration plasmatique, majorant alors son effet activateur de la coagulation.(18–21)

A partir de 2001, des nouvelles associations voient le jour. Elles comportent des progestatifs dits de **quatrième génération**: la drospirénone, l'acétate de chlormadinone, le diénogest et le nomégestrol. Leurs propriétés anti-androgéniques sont mises en avant, mais comme leurs aînées de troisième génération, elles induisent un environnement très estrogénique qui active davantage la coagulation que les EP2G.

C'est particulièrement le cas pour DIANE®, qui deviendra DIANE 35® en 1987. Composée d'éthinyl-estradiol et d'acétate de cyprotérone, bénéficiaire de l'autorisation de mise sur le marché dès 1982 dans le traitement de l'acné et non en tant que contraceptif, elle est pourtant largement prescrite dans cette indication.(7)

## **2) LE SUR-RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX INDUIT PAR LES ESTROPROGESTATIFS**

Chez une femme en âge de procréer et indemne de tout facteur de risque spécifique, le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux, qu'il s'agisse d'une phlébite, ou d'une embolie pulmonaire est d'environ **2 pour 10 000 femmes par an**.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, il est d'environ **5 à 7 pour 10 000 femmes avec la plupart des estroprogestatifs de deuxième génération (EP2G)** et d'environ **9 à 12 pour 10 000 femmes avec la plupart des estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (EP3G)**.(22)

A ce jour, le sur-risque lié aux estroprogestatifs dits de 4<sup>ème</sup> génération (EP4G) est estimé être du même ordre que celui des EP3G.(23–25)

Par ailleurs, le sur-risque d'accident thrombo-embolique veineux est plus important au cours de la **première année** d'utilisation d'un contraceptif estroprogestatif, quelle que soit la génération.(26,27)

Le risque d'accident thrombo-embolique veineux varie avec la **dose d'éthinyl-estradiol** et dépend du **type de progestatif** associé, mais d'autres facteurs sont susceptibles de l'influencer.(26)

Ainsi, chez un même sujet, le risque thrombo-embolique veineux augmente avec:

- l'**âge**,
- la consommation de **tabac**,
- une **immobilisation** prolongée,
- la notion d'**antécédent familial** d'accident thrombo-embolique veineux,
- la notion d'un trouble de la coagulation, à type de **thrombophilie** par exemple, chez le sujet ou un parent,
- les suites de certains types de **chirurgies**,
- certaines pathologies telles que le **cancer**.

Ainsi, le prescripteur a pour rôle de **dépister ces facteurs de risque** avant toute instauration ou modification d'une contraception hormonale.

Les nombreuses modifications hormonales au cours d'une **grossesse** normale sont connues pour favoriser également le risque thrombo-embolique veineux. (6 accidents pour 10 000 femmes).(28)

On utilise souvent ce chiffre pour comparer les risques relatifs des estroprogestatifs par rapport à cette situation physiologique et fréquente.

Il faut cependant rappeler que, d'après l'actuel modèle contraceptif français, la durée d'exposition au facteur de risque que représente une grossesse est d'ordinaire inférieure à la durée de consommation d'un estroprogestatif au cours de la vie d'une femme.(29)

Une patiente sous estroprogestatif est exposée au sur-risque vasculaire chaque année d'utilisation, quand une femme enceinte présente un sur-risque thrombo-embolique élevé le seul temps de la grossesse et du post-partum.

Malgré le risque de survenue d'accidents vasculaires rares mais graves qu'ils induisent, ces produits demeurent l'une des références en termes d'efficacité contraceptive.

Dans sa fiche de bon usage de médicament de novembre 2012,(30) la Haute Autorité de Santé rappelle que « les contraceptifs oraux estroprogestatifs sont **parmi les moyens les plus efficaces** (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées ».

Un indice de Pearl inférieur à 1 signifie que moins d'une grossesse non désirée est attendue sur 100 femmes utilisant une contraception donnée sur un an.(rp)

Enfin, elle précise que « **l'efficacité des différents types de contraceptifs oraux estroprogestatifs est du même ordre** ».

### 3) L'AFFAIRE DES ESTROPROGESTATIFS DE TROISIEME ET QUATRIEME GENERATIONS

#### 3.1) Les fondements de l'affaire

Trois problématiques de fond semblent permettre d'expliquer l'avènement de cette crise:

-la **faible confiance** du public et des médias envers l'industrie pharmaceutique et les instances sanitaires nationales,

-des **prises de position divergentes de la part des institutions** face au renforcement des connaissances scientifiques sur les EP3G et estroprogestatifs dits de quatrième génération (EP4G),

-un **important taux de prescription** des produits intéressés par les professionnels de santé, à des sujets en âge de procréer, volontiers indemnes de toute pathologie. Ces prescriptions se faisaient fréquemment **hors des recommandations** de la Haute Autorité de santé. (29,31)

Un **facteur précipitant** survient le 14 décembre 2012, provoquant brutalement une médiatisation importante du sur-risque vasculaire des estroprogestatifs de dernières générations.

A cette date, une femme victime d'accident thrombo-embolique veineux porte plainte contre le fabricant de son contraceptif et le président de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Le jour même paraît dans le journal *Le Monde* un article polémique évoquant cette plainte, le rôle supposé défaillant des autorités sanitaires et une suspicion de collusion entre industriels et professionnels de santé.(6)

### 3.1.1) La méfiance du public et des médias

#### 3.1.1.1) Le « pill scare »

Au cours des 10 premières années de vie des estroprogestatifs de troisième génération (EP3G), il est majoritairement admis par la communauté scientifique que la minimisation des doses d'éthinyl-estradiol permise par l'apparition des nouveaux progestatifs ne peut être que bénéfique du point de vue du risque thrombo-embolique.(17)

Ceci est brutalement remis en cause par la parution du Lancet du 16 décembre 1995. Il présente 3 études épidémiologiques mettant en avant une **élévation du risque de maladie thrombo-embolique veineuse chez les patientes sous EP3G** par rapport à celles sous EP2G.(32–34)

En Grande-Bretagne, un mois avant même la parution de la revue, les autorités sanitaires mettent en place une importante campagne de mise en garde contre les EP3G, accompagnée d'une **déferlante médiatique**. (17) C'est à ces circonstances que fait référence le terme « pill scare », évoquant la « peur de la pilule » chez les femmes concernées.

12% des patientes sous EP3G stoppent brutalement leur contraception.(35)

Une **augmentation des IVG** de 10% est constatée dans les 2 années suivantes.(36)

Dans le même temps, l'Allemagne instaure des restrictions d'usage de ces contraceptifs.(17)

Selon les études, le risque veineux relatif des EP3G varie alors de 1,5 à 2,6 par rapport à celui des EP2G. Etant donné la faible importance du risque sous EP2G, inférieur au risque au cours d'une grossesse, c'est une augmentation à la limite de la significativité clinique pour les experts.(17)

L'hypothèse décrivant une activation plus importante de la coagulation par les EP3G est souvent jugée peu plausible et les connaissances de ces mécanismes sont encore limitées.(37–39) Ceci finit de démobiliser les scientifiques.

### 3.1.1.2) Une crise de confiance qui s'approfondit

Du scandale du DISTILBENE® en 1971, à celui du MEDIATOR® en 2009, la santé publique française essuie en quarante ans des crises aussi nombreuses que redoutables, bien souvent en lien avec un produit de santé.

Elles contribuent pour beaucoup à **ébranler la confiance du public envers le dispositif de sécurité sanitaire national et l'industrie pharmaceutique.**

Ainsi, Hervé Gisserot, président de *Leem*, fédération des entreprises du médicament, déclare le 31 janvier 2013 que « *Tout accident lié au médicament [...] interpelle les industriels* » et « *personne ne peut traiter avec mépris ou indifférence ce type d'évènement* ». Mais « *en France, très rapidement nous sommes confrontés à une sorte de malaise profond et persistant* » et « *chaque interrogation très rapidement se transforme en réquisitoire* » contre le médicament et ses acteurs.(40)

### 3.1.1.3) La loi du 29 décembre 2011

Prédécesseur de M. Gisserot à la tête de *Leem*, Blandine Fauran écrit dans l'ouvrage accompagnant la loi du 29 décembre 2011 sur les produits de santé: « *La pression sociétale devenant plus forte à l'occasion des récentes crises politiques ou sanitaires, ces questions* » de « *confiance des citoyens dans leurs institutions et dans l'impartialité des décisions publiques qui les régissent [...]* ont dû être remises à plat et c'est notamment dans ce contexte qu'un projet de loi a été déposé à l'été 2011, à l'initiative de François Sauvadet, Ministre de la fonction publique, mettant en œuvre les préconisations du rapport de la Commission de réflexion sur la prévention des conflits d'intérêt dans la vie publique ».

Marisol Touraine, Ministre des affaires sociales et de la santé, préface le livre: « *Les récentes crises [...] ont pu ébranler la confiance des Français dans leur système de santé, et plus particulièrement dans notre dispositif de sécurité sanitaire des produits de santé. Seule une réforme en profondeur peut rétablir cette confiance* ».

Mais Xavier Cabannes, professeur des universités, membre de l'Institut Droit et Santé, est plus critique:

« *Il ne fait aucun doute que la réforme [...] a été nettement influencée par [...] l'émotion suscitée par l'affaire du MEDIATOR® [...] et, suite à une surexposition médiatique, par la volonté d'offrir aux citoyens une image d'indépendance. [...] Nous sommes là, sans nul doute, dans le symbole*».

L'analyse de Jacky Richard, président adjoint et rapporteur général de la section du rapport et des études du Conseil d'Etat, l'amène à détailler quelles « *défaillances dans le système de sécurité sanitaire français [...] l'affaire du MEDIATOR®* » a-t-elle contribué à révéler. Il évoque : « ***l'insuffisante indépendance de l'expertise sanitaire publique à l'égard des laboratoires pharmaceutiques ; le manque de réactivité des autorités sanitaires ; la répugnance à retirer du marché des médicaments déjà autorisés alors que l'utilité thérapeutique n'est plus justifiée au regard des risques qu'ils présentent ; la facilité avec laquelle la prescription des médicaments est faite hors des indications pour lesquelles ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché ; la défaillance du dispositif de pharmacovigilance à évaluer les cas d'effets indésirables ; et enfin, l'insuffisante formation des prescripteurs soumis, dans des conditions insatisfaisantes, au démarchage des laboratoires et des visiteurs médicaux*** ».

Il peut paraître surprenant d'estimer à quel point cette analyse pourrait être appliquée à l'affaire des EP3G et EP4G, un an exactement après la réforme de décembre 2011.



La loi du 29 décembre 2011 :

- crée l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), succédant à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS),
- généralise la déclaration de conflits d'intérêts,
- renforce le dispositif de pharmacovigilance,
- encadre et contrôle davantage les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché .(41)

#### 3.1.1.4) Les représentations du médicament

Selon Sophie Chauveau, écrivain et journaliste, le « *médicament pourrait être une forme de cristallisation entre le capital et la santé* » du fait des « *usages* », de « *la conception* » et des « *enjeux économiques et politiques* » qui lui sont propres.(42)

Une étude de Piquet et al. en 2000 (43), évalue les représentations du médicament chez 187 patients ; ainsi 94% parlent de « *produits chimiques* », 73% évoquent des « *risques pour l'organisme* », 68% craignent une « *dépendance* ».

#### 3.1.2) Des prises de position divergentes de la part des institutions

Le développement des connaissances au fil des ans a permis de mieux définir dans quelle mesure les EP3G et EP4G étaient susceptibles d'induire un risque plus important d'accident thrombo-embolique veineux par rapport aux autres générations.

##### 3.1.2.1) Une évaluation européenne en 2001

Six ans après le « pill scare » britannique, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments réévalue le risque d'accident thrombo-embolique veineux induit par les EP3G.

Elle conclut:

- qu'il existe un **sur-risque par rapport aux EP2G**,
- que les données ne suggèrent pas que le risque soit plus faible avec les EP3G dosés à 20 µg d'éthinyl-estradiol, qu'à 30µg,
- que le **rapport bénéfice/risque des EP3G reste positif**.

De ce fait, l'indication thérapeutique des EP3G n'est pas modifiée.(23)

### 3.1.2.2) L'évaluation française de 2002

La **Commission de la transparence** est chargée d'évaluer le « **service médical rendu** » et l' « **amélioration du service médical rendu** » d'un produit de santé ayant acquis une autorisation de mise sur le marché, lorsque le laboratoire qui le commercialise souhaite obtenir son inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Selon la Haute Autorité de Santé, le « service médical rendu » est un critère prenant en compte plusieurs aspects du médicament: (44)

-d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué,

-d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

-efficacité et effets indésirables,

-place dans la stratégie thérapeutique,

-intérêt pour la santé publique.

Plus le « service médical rendu » est élevé, plus le taux de remboursement du produit peut l'être, selon la décision de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie.

L' « amélioration du service médical rendu » est déterminée selon les progrès qu'est susceptible d'apporter le produit par rapport aux traitements déjà disponibles.

En 2002, la Commission de la Transparence attribue un « **service médical rendu** » **important** et une « **amélioration du service médical rendu** » **nulle** à l'ensemble des **EP3G** oraux.

Il n'est pas retenu de différence d'efficacité sur la prévention des grossesses entre les différentes générations.

Les EP3G conservent leur place dans la stratégie thérapeutique, bien que les avis de la Commission de la transparence rappellent une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique veineux de 1,5 à 2 fois par rapport aux EP2G.

Par ailleurs, la **Commission demande des informations complémentaires**: « *Cet avis sera revu au plus tard dans 24 mois. En effet, en l'état des données, il est très difficile de situer cette spécialité versus ses alternatives. Pour cette révision le laboratoire devra fournir des données permettant d'évaluer la tolérance de sa spécialité versus un EP2G* ».

**Les laboratoires ne se plieront pas à cette demande.**(45)

En effet, en 2002, ni la Haute Autorité de Santé, ni l'AFSSAPS, prédécesseur de l'ANSM, n'ont les moyens de contraindre les industriels à réaliser ces études.

C'est la directive européenne du 15 décembre 2010 qui octroiera ce pouvoir aux autorités sanitaires nationales, assorti d'un droit à opposer des sanctions pécuniaires.(41) L'ANSM en héritera à sa création par la réforme du 29 décembre 2011.

A ce stade, bien qu'envisageable selon l'avis de la Commission de la transparence, le remboursement des EP3G n'est pas effectif.

### 3.1.2.3) 2007-2009: Les EP3G en deuxième intention, mais remboursables

En 2007, le Ministre de la santé saisit la Commission de la transparence afin de réétudier le cas des EP3G « *sur la base de l'état actuel de la science en vue d'une éventuelle admission au remboursement* ».

Les conclusions de l'avis sont superposables mais la commission recommande cette fois la prescription des **EP3G oraux en deuxième intention** seulement, au vu du sur-risque d'accident thrombo-embolique veineux.

**Elle invite à « la réalisation d'une étude prospective, comparative de large échelle permettant une comparaison pertinente entre les contraceptifs oraux ».**(45)

En 2009, Varnoline-Continu, l'un des 38 EP3G oraux pour lesquels la Commission de la transparence a donné un avis favorable devient le premier à être **remboursé à 65%** par l'Assurance maladie.

### 3.1.2.4) 2009-2011: EP3G et EP4G: des risques comparables

La publication, cette même année 2009, d'une étude menée au Danemark concernant le risque d'accident thrombo-embolique veineux lié aux estroprogestatifs oraux contenant de la drospirénone (EP4G), déclenche une réflexion européenne.(23)

En mai 2011, le **sur-risque d'accident thrombo-embolique veineux pour les EP4G oraux** par rapport aux EP2G est confirmé et paraît être du **même ordre que celui observé avec les EP3G**, désormais bien connu.(23–25)

L'ANSM met en place des opérations de communication auprès des prescripteurs et du public dès novembre 2011.(46)

Le rapport bénéfice/risque des EP3G et EP4G oraux fait alors l'objet de **réévaluations au niveau de l'Union Européenne**, mais aussi aux États-Unis, au Canada et au Danemark. Tous les avis concordent: le **rapport bénéfice/risque reste positif**, les thromboses veineuses étant considérées comme des événements rares.(25,46,47)

### 3.1.2.5) La remise en question de la place des EP3G dans la stratégie thérapeutique

Saisie le 27 décembre 2011 par la Direction Générale de la Santé, la Commission de la transparence est sommée de rendre un avis au sujet de « *l'évaluation des EP3G, s'agissant en particulier de l'appréciation du « service médical rendu » de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge* ».

Sur les 50 EP3G oraux alors commercialisés, seuls 23 sont remboursables.

Cette fois, la Commission de la transparence considère que le **service médical** rendu par ces spécialités doit être qualifié d'« **insuffisant** » **pour une prise en charge** par la solidarité nationale et précise même que : « **Les nouvelles données disponibles ne permettent plus de positionner les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en deuxième intention** ». (45)

Cette dernière mention ne trouvera pas écho décisionnaire puisqu'à la date de rédaction de ce travail, la plupart des EP3G a conservé cette place dans la stratégie thérapeutique.

En revanche, le **déremboursement de l'ensemble des EP3G** oraux dès septembre 2013 est annoncé en septembre 2012 par la Ministre de la santé.(48)

Le 2 janvier 2013, deux semaines après le début de la crise, il sera avancé à mars 2013.

Ce n'est finalement qu'en **octobre 2012**, que la prescription d'EP2G (au levonorgestrel) est recommandée publiquement par l'**ANSM** en première intention, les **EP3G et les EP4G oraux étant relégués en seconde intention**.(47)

Cinq ans auparavant, la Commission de la transparence avait recommandé cette stratégie thérapeutique.

La Haute Autorité de Santé étend la recommandation de prescription en première intention des EP2G aux EP1G en novembre.(30)

Dix jours avant la médiatisation de l'affaire, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament diffuse le 4 décembre 2012 une « *fiche de bon usage destinée aux professionnels de santé* » et organise une « *consultation publique visant à mieux encadrer la publicité en faveur des contraceptifs oraux combinés et autres contraceptifs combinés* ».(49)

En novembre 2012 et selon la Haute Autorité de Santé : « **aucune étude n'a démontré que les EP3G oraux apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux EP2G/EP1G** » en terme de tolérance(30) et ce alors qu'ils sont commercialisés depuis 28 ans.

### 3.1.3) Taux de prescription important des EP3G/EP4G

Entre août 2004 et juillet 2009, la liste des prescripteurs de contraception orale s'est agrandie. Ainsi, on a vu les médecins rejoints par les sages-femmes qui ont été habilitées à prescrire le traitement dans des circonstances spécifiques. Par ailleurs, pharmaciens et infirmières ont acquis la possibilité de reconduire une contraception arrivée à terme pour une durée supplémentaire de six mois.(26,50–52)

L'AFSSAPS /ANSM a réuni le 16 avril 2012 un groupe de réflexion ayant pour objectif de recueillir le point de vue de prescripteurs sur la place des EP3G et EP4G par rapport aux EP2G.

Les participants déclaraient prescrire essentiellement des EP2G en première intention. Par ailleurs, ces derniers ne percevaient pas d'amélioration de la tolérance sous EP3G par rapport à un traitement par EP2G. (45)

Ces produits de dernières générations représentaient respectivement 38,8% et 13,6% des parts de marché des estroprogestatifs (EP) oraux en 2011, soit **52,4% pour l'ensemble des deux générations**, contre 42,3% en 2007.(28) Ils occupaient ainsi plus de la **majorité des parts de ventes d'EP oraux en France**. Il semble donc plausible que leur prescription en première intention ait été largement répandue.

« *Environ une femme sur deux s' était vue prescrire une pilule de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> génération comme toute première pilule* ». C'est l'un des résultats de l'enquête *Fecond* réalisée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Institut National des Etudes Démographiques (INED) en 2010 chez 5 275 femmes et 3 373 hommes âgés de 15 à 49 ans résidant en France métropolitaine.(29,31)

Devant ce constat, il paraît important de rappeler que **ce n'est qu' « en octobre 2012, (que) la France, a recommandé aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement les contraceptifs oraux combinés de deuxième génération »**, comme le déclare l'ANSM.(23,47,53)

En revanche, **dès 2007, la Haute Autorité de Santé recommandait de ne pas utiliser les EP3G en première intention**, décision peu relayée et restée « *lettre morte* » selon les termes du *Monde*.(54)

En décembre 2012, au moment où la crise médiatique éclate, les ventes d'EP3G/EP4G oraux représentent 55% des ventes d'EP oraux.(55)

Les EP oraux constituant alors la méthode numéro un de contraception en France,(29) **les produits au centre de cette affaire sont les plus consommés dans le pays**, et ils le sont volontiers par des **patients indemnes de toute pathologie**.

Par ailleurs, la **qualité de la formation des prescripteurs** a également été pointée du doigt. Parmi les textes critiques à cet égard: le **rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France**,(56) synthèse du travail mené dans le cadre d'une mission sur la « pharmacosurveillance » confiée par la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, Mme Marisol Touraine le 26 février 2013:

« *Si la France fait figure de « pays de Cocagne » en matière de liberté de prescription et de prise en charge [...] , il convient de remarquer que nombre de facteurs pouvant expliquer un dérapage hors des recommandations sont communs aux principaux pays développés: les autorisations de mise sur le marché sont aujourd'hui essentiellement européennes, le caractère imprécis de certains libellés de relevés des caractéristiques des produits [...] est le même que chez nos voisins ; les stratégies de marketing et de lobbying pharmaceutiques sont également de plus en plus unifiées.*

*Il convient donc de rechercher des causes françaises à la situation particulière de notre pays. La première qui s'impose est celle des carences de la formation des professionnels de santé, ceci pour au moins deux raisons:*

*-la corrélation entre qualité de la formation et celle de la prescription est attestée par de nombreux travaux,*

*-la France est justement le pays cumulant de mauvais indicateurs en matière de prescription et l'un des plus faibles niveaux de formation sur ce plan. »*

**L'insuffisance de la formation initiale** est ensuite mise en avant dans le cadre:

**-des études médicales:**

*« La situation française en ce domaine est pour le moins paradoxale:*

*1. Tous les rapports rédigés depuis 20 ans et s'étant intéressés à l'usage des médicaments en France ou aux risques qui peuvent leur être associés ont souligné l'insuffisance de la formation initiale des professionnels de santé français [...]*

*2. Une mesure, même d'envergure sur ce point est à la fois facile à prendre et pratiquement sans coût ajouté ».*

*« De façon peu compréhensible, le volume horaire dévolu au médicament au cours de l'ensemble du cursus des études est souvent inférieur à celui de disciplines fondamentales comme la biochimie alors que la prescription est probablement l'acte le plus fréquent d'un futur praticien et donc celui auquel il devrait être le mieux préparé. »*

**-des études de pharmacie:**

*« Un fossé considérable sépare la France des principaux pays développés. Au vu des enjeux et des conséquences de cette quasi impasse sur l'un des aspects les plus fondamentaux du médicament, imposer une réforme des programmes de formation est une priorité. »*

**La formation continue est également critiquée** par le rapport qui met en avant son *« faible niveau de pénétration [...] (moins d'un médecin sur 4) »* et ses contenus pas *« toujours hiérarchisés en fonction de priorités sanitaires et économiques »* Il juge prioritaire de respecter les engagements de financement public de la formation continue et de *« mettre en place une plateforme de formation interactive accessible en permanence à tous les professionnels de santé »*.

### 3.2) Le facteur précipitant: le cas de Marion Larat

En 2006, cette jeune bordelaise de 18 ans est victime d'un sévère accident vasculaire cérébral. Elle subit de multiples chirurgies, conserve une épilepsie séquellaire, traverse un épisode dépressif et se voit affublée d'un handicap évalué à 65%. Accompagnant les troubles moteurs et les douleurs, l'aphasie, les troubles mnésiques interrompent net le parcours scolaire de la jeune femme qui prétendait intégrer une école de commerce.

Le mécanisme pathogénique retenu est celui d'une embolie cérébrale permise par un foramen ovale persistant, jusque-là inconnu.

Selon une source journalistique, le rôle de facteur de risque que représente MELIANE®, EP3G utilisé par Mlle Larat depuis trois mois, est alors évoqué dans le dossier médical mais pas à la patiente.(57–59)

C'est en 2010, soit quatre ans plus tard, qu'un médecin hématologue révèle à la jeune femme le lien avec le contraceptif et diagnostique chez elle une anomalie de la coagulation innée: une mutation du facteur II de Leiden.

**La patiente** saisit la Commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux d'Aquitaine.

Celle-ci évoque des « *présomptions graves, précises et concordantes permettant d'imputer la survenue de l'accident vasculaire cérébral à l'administration de MELIANE®* ». L'accident est jugé comme découlant d'un « *aléa thérapeutique* » et les responsabilités du médecin gynécologue prescripteur et du fabricant ne sont pas retenues.(48,58,60)

**Marion Larat se rapproche de l'Association des victimes d'embolie pulmonaire** (AVEP) présidée par Pierre Markarian.(58) On apprend sur le site internet de l'association qu'elle a été fondée suite au décès de la fille de M. Markarian « à 17 ans (,) d'une embolie pulmonaire (,) deux mois après le début de la prise de la pilule [...] MERCILON® », un EP3G.(61)

L'AVEP « *a pour but d'aider l'ensemble des personnes et leurs familles, victimes d'une embolie pulmonaire et d'accident vasculaire cérébral, ayant entraîné la mort ou des séquelles graves voire irréversibles, provoquées par les maladies thrombotiques de l'hémostase et/ou la contraception orale* ».

Sur le même site, on peut lire que « *le recours à la justice reste à ce jour l'arme la plus efficace pour permettre la reconnaissance des responsabilités et une indemnisation justifiée des victimes de pilules contraceptives* ».(62)



Au printemps 2012, à l'Institut du Service civique, **Marion Larat rencontre Martin Hirsch**, ex-Haut-commissaire à la jeunesse et aux solidarités actives contre la pauvreté. Mlle Larat était engagée au Service civique, dont M. Hirsch était alors le président.

André Larat, père de Marion, s'entretient à son tour avec Martin Hirsch qui accepte de le soutenir dans ses « *démarches pour faire connaître la vérité* ». (58)

M. Larat et l'Association des victimes d'embolie pulmonaire sont en effet convaincus que la prescription massive des EP3G en France est illégitime, suspectant les laboratoires pharmaceutiques qui les produisent d'user de jeux d'influence sur les prescripteurs à large échelle et de faire preuve d'une collusion dissimulée avec les autorités sanitaires et les instances décisionnelles. (58,63)

En préface de l'ouvrage autobiographique de Mlle Larat, paru en octobre 2013 soit dix mois après le début de la crise médiatique, Martin Hirsch rappelle que « *la prescription sous influence n'est plus acceptable* » et **dénonce les conflits d'intérêt des experts**. (58)

C'est lui qui introduit **Pascale Krémer** à Marion Larat. La journaliste du *Monde* réalise un article au sujet de l'Institut du service civique qui paraît le 30 octobre 2012. (58,59)

### **3.3) Le cœur de l'affaire**

#### **3.3.1) Les volets judiciaire et médiatique de la crise**

##### **3.3.1.1) La plainte de Marion Larat**

**Vendredi 14 décembre 2012**, Maître Jean-Christophe Coubris dépose la plainte de Mlle Larat auprès du procureur de Bobigny en Seine-Saint-Denis. Le directeur général de *Bayer Santé*, fabricant de MELIANE®, est attaqué pour « *atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine* », le directeur général de l'ANSM pour « *violation manifestement délibérée du principe de précaution* » au motif de n'avoir pas demandé le retrait de MELIANE®. (6,60)

*Le Parisien/Aujourd'hui en France* relaie les mots de la jeune femme : « *Personne, personne, personne ne doit prendre la pilule de troisième et quatrième générations. C'est mon combat et celui de mes parents* ». « *Ces propos catégoriques ont plongé vendredi des milliers de femmes dans le doute.* » commente le quotidien. (64)

Dans *Le Monde* du 19 décembre 2013,(65) Mathilde Gérard explique que « le cabinet Coubris, Courtois et associés est sur le front des plus grands scandales sanitaires de ces dernières années, avec une ligne de défense qui se résume en trois points: un grand volume de dossiers traités, des expertises soigneusement menées et une médiatisation parfaitement orchestrée. Grâce à ses sept avocats et seize assistants, le cabinet défend notamment 2 800 femmes porteuses d'implants mammaires PIP® [...], 2 000 victimes du MEDIATOR® et des centaines de jeunes femmes qui ont eu des accidents cardio-vasculaires après la prise de pilules contraceptives. Récemment, Maître Coubris a été à l'origine des plaintes déposées contre le PRADAXA® [...] et contre le GARDASIL®. »

Maître Coubris estime que « la médiatisation est malheureusement indispensable. Elle est le reflet de l'inefficacité de l'information sur les médicaments ».(65)

Il entend « sensibiliser la population aux dangers de la pilule ». « Pourquoi les pilules de troisième génération, qui sont plus coûteuses, plus dangereuses et pas plus efficaces que les précédentes, demeurent-elles sur le marché ? »(6)

En France, c'est la première fois que la juridiction pénale est saisie dans un tel cas. Aux Etats-Unis en revanche, plus de 13 500 plaintes ont été déposées à ce jour contre *Bayer*, en lien avec les effets indésirables d'un EP4G: YAZ®.(60)

**En mars 2013, 80 plaintes** auront été enregistrées au pôle santé de Paris, visant 16 pilules et 5 laboratoires: *Servier, Bayer, Pfizer, Sanofi* et *Novartis*.

Le cabinet de Maître Coubris aura été contacté par un millier de femmes et travaillera notamment sur une trentaine de dossiers concernant des décès susceptibles d'avoir été induits par des EP oraux de dernières générations.(66)

**Marion Larat sera élue femme de l'année** par les internautes de *Marieclaire.fr, RTL.fr* et *France2.fr* en mars 2014.(67) Elle bénéficiera ainsi d'un nouvel épisode de médiatisation, plus bref et moins intense.

Elle déclarera sur l'antenne de *RTL* : « On est victimes d'un système complètement corrompu, d'un système mafieux: entre l'ANSM qui ne fait rien, les labos qui biberonnent les médecins, et surtout les médecins, les grands gynécologues médiatiques qui biberonnent aussi les (autres) gynécologues ».(68)

Avant que Marion Larat n'obtienne ce prix, l'Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire lui faisait part de son soutien sur son site internet. On peut lire dans ce billet que « *Seul le soutien des médias a permis de briser ce mur du silence monté par les professionnels de la santé, ceux qui savent sachant se protéger* ». (69)

### 3.3.1.2) L'article du Monde : « Alerte sur la pilule de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération »

Six semaines après avoir rencontré Mlle Larat, Pascale Krémer publie dans *Le Monde* un article intitulé « *Alerte sur la pilule de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération* ». Ce texte polémique est **publié le jour même du dépôt de la plainte** par Maître Coubris.

Mlle Larat explique dans son ouvrage que l' « **avocat et la journaliste du Monde se sont mis d'accord** » sur cette date. (6,58)

Le texte est le fruit de la collaboration de trois journalistes: Pascale Krémer, Sandrine Cabut et Pascale Santi. Des scientifiques contribuent à l'article: les professeurs Gilles Bouvenot, **président de la Commission de la transparence** de la Haute Autorité de Santé, Vincent Renard, **président du Collège national des généralistes enseignants** ainsi que Nathalie Bajos, **directrice de recherche** à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (**INSERM**) et spécialiste de la contraception en France. (6)

Il y est question en détail de la plainte de Marion Larat, déposée le jour même. La journaliste rappelle que l'imputabilité de l'accident vasculaire cérébral de la jeune femme à la prise de l'EP3G a bien été établie par la Commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux.

On apprend que « *depuis peu, les parents de Marion ainsi que Pierre Markarian (fondateur de l'Association des victimes d'embolie pulmonaire), père d'une autre victime [...] sont reçus par toutes les autorités sanitaires. A peine étaient-ils sortis du Ministère de la santé, le 19 septembre, que Marisol Touraine annonçait le déremboursement, qui prendra effet en septembre 2013, des pilules de 3<sup>ème</sup> génération* ».

L'article intègre ces événements « *dans un **contexte de montée des inquiétudes et des procédures judiciaires, un peu partout dans le monde occidental**, à l'encontre de ces contraceptifs oraux* » rappelant qu' « *aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en Suisse et en Allemagne, des milliers de plaintes ont été déposées ou sont à l'étude* ».

Il s'attarde sur le **manque supposé de réactivité des décisionnaires** : « *Dès juin, la Ministre avait été alertée par l'avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé qui [...] estimait* » que les EP3G oraux « *ne devaient plus être prises en charge* ».

Il rappelle l'**asynchronisme des instances sanitaires**, entre la Haute Autorité de Santé, ses mises en garde grandissantes entre 2007 et 2012, et l'ANSM qui relaie ces recommandations « *avec un temps de retard* ».

Nathalie Bajos dénonce « *un **scandale*** » et explique qu' « *une jeune fille sur deux demandant une contraception orale pour la première fois se voit prescrire une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération. On prend le risque de la rendre handicapée ou de la tuer alors qu'existent des alternatives. Rien n'évolue, puisque sur les bancs de l'université, on enseigne encore que la 3<sup>ème</sup> génération est mieux tolérée par les femmes. Puisque **les laboratoires ont une place prépondérante dans la formation continue des médecins**. Et que l'idée selon laquelle les pilules moins dosées en œstrogènes ont nécessairement moins d'effets secondaires court toujours* ».

L'article évoque ensuite « *la **demande des jeunes filles*** » qui « *est forte. Ces pilules plus récentes, donc perçues comme plus performantes, bénéficient du puissant marketing des laboratoires. Le professeur Vincent Renard, président du Collège national des généralistes enseignants, évoque aussi des « intérêts commerciaux* ». « *On sait l'influence des labos sur les principaux prescripteurs. De plus, la **presse féminine très influencée** par les effets de mode et les retombées publicitaires, ne cessait, jusqu'à récemment, de vanter les nouvelles pilules* » ».

Le texte se clôture sur les critiques de l'Association française du planning familial « *qui voit dans le déremboursement prévu un mi-chemin « totalement incohérent* » » et sur les revendications de l'Association des victimes d'embolie pulmonaire qui **réclame** « *le **retrait du marché pour ces pilules** [...] ou, à défaut, une information massive des médecins et patientes ainsi qu'un **dépistage sanguin systématique** [...] des anomalies de coagulation* »(6)

On comprend bien à la lecture de cette publication très polémique qu'elle a vocation à embraser la sphère publique.

### 3.3.1.3) La médiatisation de l'affaire

Une déferlante médiatique s'abat alors, amplifiant l' « *alerte sur la pilule de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération* » du *Monde*.

Deux jours après cet article qu'elle a co-rédigé, Pascale Santi écrit:  
« *Sur les forums, les questions fusent. Dans les cabinets, les pharmacies, c'est l'affolement général. Paniquées, les femmes se demandent quel type de pilule elles prennent ? Dois-je continuer à prendre la pilule de 3<sup>ème</sup> génération ? Changer de mode de contraception ?* » C'est effrayant, j'ai des coups de fil en permanence, les filles, les mères », *explique le docteur Nicole Athéa, gynécologue à Paris.* »(70)

Soufflant le chaud et le froid, les médias sont divisés. Le **sensationnalisme** s'infiltré parfois au sein de constructions solides. En tête de file, Pascale Krémer sait aussi bien instruire un argumentaire référencé, qu'user de titres « chocs », tels que: « *Pilule de 4<sup>e</sup> génération: ce Noël que Sophie, 21 ans, a failli ne jamais fêter* ». (71)

*A contrario*, certains auteurs **appellent au calme**, tout en émettant des critiques à l'égard de leurs adversaires rhétoriques.

Hervé Le Louet, Président de la Société internationale de pharmacovigilance, et deux professeurs de pharmacologie: Stéphane Laurent et Pierre Boutouyrie, cosignent un article du *Figaro* paru le 4 mars 2013.

Une certaine catégorie de journalistes y est accusée de prétendre « *faire œuvre utile en contestant de manière virulente et systématique des résultats scientifiques obtenus par la méthode expérimentale* ».

Les auteurs leur reprochent « *une position de théorie du complot, seuls contre tous* », alors qu'ils ne pourraient pas « *faire aussi bien que les équipes constituées du système académique* ».

Ces journalistes seraient ainsi responsables d'une « *provocation inutile qui se fait aux dépens des malades* ». (72)

Dans le *Figaro* du 2 février 2013, Martine Perez dénonce quant à elle le manque d'implication des utilisatrices de contraceptifs oraux et veut mettre en avant leur faible intérêt pour le produit qu'elles consomment quotidiennement: « *Les femmes aujourd'hui découvrent, éberluées, que la pilule est un médicament - certes plutôt sûr - mais qui est responsable, pour 1 à 2 sur 10 000 d'entre elles, de phlébite ou d'embolie pulmonaire, et de 30 à 60 décès par an. Ce que les médecins et en particulier les gynécologues savent tous. Au cours des vingt dernières années, Le Figaro a publié plus d'une dizaine d'articles sur ces risques* ». (73)

A cela semble répondre Patrick Peretti-Watel dans son ouvrage paru en 2001 : « *les experts qui stigmatisent l'irrationalité d'un public incapable de comprendre des arguments probabilistes et manipulé par les médias ont une vision trop sommaire. [...] Des profanes vigilants peuvent devenir des « lanceurs d'alerte », en se substituant à des experts déficients, incapables ou peu désireux d'alerter l'opinion. Les médias ne relaient pas n'importe quelle prophétie de malheur, la réussite du lanceur d'alerte résulte notamment de sa capacité à [...] monter une argumentation cohérente et la mettre en circulation* ». (1)

Dans cette profusion d'articles, rares ont été les intervenants tempérés à l'analyse impartiale. Professeur de médecine à l'université Paris-Descartes, Guy Vallancien écrit dans *Le Monde* : « *nous sommes tous responsables du désordre actuel, industriels, administrations, médecins, malades et médias. Ne reportons pas sur un seul bouc émissaire nos erreurs, nos lâchetés, nos compromissions et nos ignorances* ». (74)

D'aucuns soulignent dès lors l'enjeu qui se profile: **quel sera l'impact de cette médiatisation sur le comportement des femmes vis-à-vis de leur contraception ?**

Dix-neuf jours après l'article princeps, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français observe dans un communiqué que « *la réminiscence du « pill scare » [...] de 1995 et la vague d'IVG qui s'en est suivie fait craindre que l'histoire ne se répète* ». (75)

### 3.3.2) Des experts publiquement suspectés de conflits d'intérêts

Le 10 janvier, Pascale Krémer publie un nouvel article intitulé : « *Pilule: enquête sur ces médecins liés aux laboratoires* ».

Elle s'interroge : « *pourquoi les médecins ont-ils continué de prescrire à la moitié de leurs jeunes patientes des pilules de troisième et quatrième génération, en dépit des recommandations contraires de la Haute Autorité de Santé depuis 2007 ? Sans doute parce que les alertes sur la dangerosité de ces contraceptifs ont été couvertes par une autre musique, omniprésente: le discours des gynécologues les plus médiatiques de France* ».

« Ces experts qui, à la télévision comme dans les revues médicales, congrès ou journées de formation continue, n'ont cessé d'assurer que les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération présentaient moins d'effets secondaires que les précédentes, et étaient mieux tolérées par les femmes. Ces leaders d'opinion qui n'évoquaient les risques que pour les minimiser et jamais ne rappelaient la nécessité de renoncer à toute prescription en première intention. »

Puis la journaliste **met en cause directement et nommément quatre gynécologues de renom** en citant certaines de leurs déclarations en faveur des EP incriminés.

Epaulée par le docteur Philippe Foucras, fondateur du Formindep, organisme « pour une information médicale indépendante », elle veut **mettre en exergue la promiscuité de ces « experts médiatiques » avec l'industrie pharmaceutique.**(54)

Mardi 22 janvier, un manifeste à l'initiative du Collège national des gynécologues et obstétriciens français, de la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale et de la Société française de gynécologie est rendu public. 1 293 gynécologues y affirment qu'ils ne sont « ni achetés ni vendus » aux laboratoires.

« Suite à [...] la mise en cause de nos collègues, nous, gynécologues et gynécologues-obstétriciens publics et libéraux, leur manifestons notre soutien personnel et professionnel. [...] Nous travaillons tous, pour le bien des femmes, avec l'industrie pharmaceutique, dans le respect de la loi et de l'éthique médicale et dans la transparence ».(76,77)

### 3.3.3) La réplique institutionnelle

#### 3.3.3.1) Le communiqué de presse du Ministère

Le 11 janvier 2013 paraît un document publié par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Marisol Touraine y « *réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité* » et « *rappelle que la pilule est avant tout ce qui permet à des millions de femmes d'exercer librement leur **droit à la contraception**, droit qui constitue une **priorité pour le gouvernement*** » et que « *le débat actuel ne doit en aucun cas jeter le discrédit sur les méthodes contraceptives* ».

Une mise au point est faite quant au système de veille sanitaire : « *la Ministre vient également de demander à l'ANSM de **rendre publiques les données de pharmacovigilance**. [...] Elle souhaite enfin que le **dispositif de pharmacovigilance soit amélioré et simplifié**, afin que les professionnels de santé puissent plus facilement déclarer les effets indésirables des médicaments, et notamment de tous les contraceptifs oraux* ».

Le communiqué fait un bref rappel des mesures entreprises par l'ANSM et la Haute Autorité de Santé depuis septembre 2012, soulignant leur antériorité à la crise.

De la même manière, il est écrit que « *la Ministre avait pris, dès le mois de septembre 2012, la décision de dérembourser les pilules de 3<sup>ème</sup> génération. **Ce déremboursement n'était pas une réponse à un risque sanitaire**. Il s'agissait de donner suite à l'avis de la Haute Autorité de Santé qui considérait que « le service médical rendu par ces spécialités doit être qualifié d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale » ».*

Elle fait part de sa décision « *de **saisir l'Agence européenne du médicament pour que les autorisations de mise sur le marché des (EP3G et EP4G oraux) soient modifiées**: l'objectif est que ces pilules ne soient plus prescrites aux femmes en premier choix. La France est ainsi le premier pays à saisir les instances européennes sur cette question* ». (78)

L'ANSM introduit donc, le 22 janvier 2013, une procédure d'arbitrage auprès des institutions communautaires.(49)



Cette procédure se soldera par un **refus de l'Agence européenne du médicament** en octobre 2013, relativement peu couvert par la presse française.(79)

### 3.3.3.2) Les actions de l'ANSM auprès de ses partenaires

#### 3.3.3.2.1) Les prescripteurs

L'ANSM veut inclure les prescripteurs dans la problématique. Le 21 décembre 2012, son président le Pr Dominique Maraninchi, publie une « ***mise en garde adressée aux médecins généralistes, médecins gynécologues et sages-femmes*** » qui rappelle les recommandations émises en octobre et les conditions de prescription des contraceptifs oraux.(49,80).

Par la suite, deux réunions de concertation sont organisées:

- le 4 janvier avec les professionnels de santé concernés,
- le 8 janvier avec leurs représentants.

Une « *réunion de travail* » a lieu le 25 janvier pour « *identifier précisément les mesures et les outils pratiques permettant de limiter la prescription et la délivrance* » des EP de dernières générations hors recommandations.(49)

#### 3.3.3.2.2) Le public

L'ANSM assure que « *des échanges ont lieu avec les associations de patients et de victimes* » qu'elle « *a tenu informées de ses actions et leur a communiqué, préalablement à leur diffusion, les informations qu'elle met à disposition des patients* ».

Elle fait savoir qu' « *un numéro vert [...] a été ouvert le 23 janvier pour répondre aux questions des femmes ; 16 117 appels ont été traités jusqu'à la fermeture de la ligne le 11 mars 2013* ».(49)

### 3.3.3.2.3) Les industriels

Le 11 janvier 2013, l'ANSM met en ligne sur son site Internet des recommandations à l'attention des firmes concernant les publicités pour contraceptifs.

Elle déclare refuser celles qui ne mettraient « *pas en exergue la mention de l'augmentation du risque thromboembolique veineux* ».

Elle demande aux laboratoires concernés « *de lui transmettre les données relatives aux conditions actuelles d'utilisation en France et [...] des données de pharmacovigilance spécifiques à la France sur les 5 dernières années* ».

Par ailleurs, l'ANSM fait savoir qu'elle « *suit, auprès des industriels concernés les capacités d'approvisionnement du marché en pilules de 2<sup>ème</sup> génération, du fait du transfert de prescription* ». (49)

## **3.4) Prise en charge des EP3G par l'Assurance maladie**

### 3.4.1) Pas d'évaluation « médico-économique » du médicament en France ?

Pour voir un produit bénéficiaire d'une autorisation de mise sur le marché être pris en charge par l'Assurance maladie, le fabricant doit soumettre sa demande à la Commission de la transparence. Celle-ci transmet son avis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie qui fixe le taux de remboursement.

C'est une autre instance qui établit le prix du produit: le Comité économique des produits de santé.

L'Inspection générale des affaires sociales, dans son rapport de juin 2011 (81), « *relève que cette situation est source d'une grande confusion entre les acteurs du système de santé. **L'appréciation de l'« amélioration du service médical rendu » par la Commission de la transparence ne repose à l'heure actuelle sur aucune évaluation médico-économique** »* mais « *est déterminée uniquement sur la base d'une analyse du rapport bénéfices/risques du produit. Et pour cause, lors de l'évaluation du médicament par* » la Commission de la transparence, « *le prix de celui-ci n'est pas connu* », commente François Bocquet dans l'ouvrage commentant la réforme de 2011. (41)

La France, par cette façon de faire, se distingue d'autres pays tels que l'Allemagne, la Suède ou le Royaume-Uni dont une partie de la politique de santé et de protection sociale repose sur la notion d'évaluation « médico-économique » du médicament.(41)

#### 3.4.2) Quelles ont-été les raisons du déremboursement des EP3G ?

C'est seulement trois ans après le début de leur prise en charge par l'Assurance maladie que Marisol Touraine décide en septembre 2012, du déremboursement des EP3G.

Par ailleurs les EP4G n'ont jamais été pris en charge.(78)

Exigeant le retrait du marché des EP oraux de dernières générations, l'Association française du planning familial et l'Association des victimes d'embolie pulmonaire ont vu dans leur déremboursement un mi-chemin « *totalelement incohérent* ».(6)

Dans son communiqué du 11 janvier 2013, **le Ministère précise que « ce déremboursement n'était pas une réponse à un risque sanitaire. Il s'agissait de donner suite à l'avis de la Haute Autorité de Santé »** de juin 2012 Pierre Boutouyrie et Stéphane Laurent, deux professeurs de pharmacologie de l'université Paris-Descartes, ainsi que Hervé Le Louet, président de la Société internationale de pharmacovigilance, expliquent que « *la balance bénéfice-  
risque d'un [...] médicament, mesure scientifique répondant à une méthodologie standardisée, et qui guide la décision d'autorisation de mise sur le marché, est trop souvent confondue avec son rapport « coût-efficacité », mesure à déterminisme sociétal qui guide les décisions de remboursement et de fixation des prix* ».(72)

Mais Pascale Krémer du *Monde* remarque que c'est, « *à peine les parents de Marion (Larat) »* et le fondateur de l'Association des victimes d'embolie pulmonaire « *sortis du Ministère de la santé, le 19 septembre, que Marisol Touraine annonçait le déremboursement* ». Elle explique que les intéressés étaient « *reçus [...] depuis peu par toutes les autorités sanitaires* »(6) et cela trois mois environ avant la crise publique.

Quoi qu'il en soit, **c'est bien en pleine crise médiatique, mercredi 2 janvier 2013, que la date de déremboursement des produits est avancée de six mois** par le Ministère, soit de septembre à mars 2013.(82)

**De nombreux intervenants regrettent le déremboursement** des EP3G, dont le docteur Elisabeth Paganelli, secrétaire générale du Syndicat national des gynécologues obstétriciens de France. Il risque selon elle de détourner les femmes de la contraception.(6)

En effet, cette décision **semble réduire de fait l'accès à la contraception** pour des motifs économiques.

Mais la Commission de la transparence rappelle en marge de sa réévaluation de 2012 les enjeux de santé publique concernant l'accès à une **contraception sûre et efficace** pour toutes les femmes qui le désirent et que celle-ci **ne saurait se limiter au remboursement** des produits concernés.(26,45)

Par ailleurs, les gynécologues s'inquiètent ; on lit dans le *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* de juin 2013 (83) : « *Il est important de mettre à la disposition des femmes le plus large éventail possible de choix contraceptifs afin que les besoins individuels puissent être assurés du mieux possible* ». Les médecins craignent « *la restriction de l'accès aux contraceptifs estroprogestatifs de troisième génération* » sous toutes leurs formes, qui « *empêcherait le recours à des galéniques non orales ou à l'utilisation des contraceptifs de troisième génération dans des circonstances d'intolérance* ».

Ils ajoutent qu' « *en l'absence d'alternative, il faut garder à l'esprit que la survenue d'une grossesse non désirée est toujours porteuse d'un surcroît de risque par rapport à n'importe quel type de contraception* ».

Dans ce même numéro, ils répondaient aux revendications des adversaires des EP3G, l' Association des victimes d'embolie pulmonaire en tête, réclamant la mise en place d'un dépistage systématisé des troubles de la coagulation avant la prescription d'un EP(6) : « **le bilan de thrombophilie [...] ne doit pas être prescrit systématiquement.** Les indications de ce bilan ont été précisées et argumentées sous forme de recommandations professionnelles en 2009, en particulier avant la prescription d'une contraception estroprogestative.

*En effet, de nombreux facteurs de prédisposition sont susceptibles de moduler l'effet thrombogène des contraceptions estroprogestatives. La maladie thromboembolique veineuse est une maladie multifactorielle. La majorité des événements thromboemboliques survient chez des femmes n'ayant pas de thrombophilie.*

**Il n'y a pas d'étude en France qui permette de quantifier le nombre d'accidents thrombotiques qui seraient évités par la réalisation d'un bilan systématique de thrombophilie. En revanche, un grand nombre de patientes se verraient exclues de la contraception estroprogestative pour un risque incertain, tandis que d'autres, sans anomalie biologique, (feraient) quand même un accident ».**

L'Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire est en effet très engagée sur ce terrain.

On retrouve sur son site internet des conseils aux femmes qui souhaiteraient débiter une contraception hormonale:

*« Pour savoir si vous êtes porteuse de mutations génétiques d'hypercoagulabilité, il faut demander un dépistage d'hypercoagulabilité du sang à votre médecin prescripteur avant la prise de la contraception hormonale quel que soit le type d'hormones, sous quelque forme que ce soit: pilule, patch, implant, stérilet hormonal, anneau vaginal, etc... Si votre médecin n'est pas d'accord, insistez ou changez de médecin car votre santé et votre vie sont en jeu. »(84)*

Le clou est enfoncé puisque sur une autre page il est rappelé qu' « avant de prendre la pilule il serait sage de se faire dépister, et ce même si votre gynécologue n'est pas d'accord. Et surtout s'il n'est pas d'accord. C'est un dépistage génétique mais facile à faire et pour un coût de 80€ seulement dont la moitié est remboursée. Pour 80 € vous pouvez sauver votre vie. »(85)

Marion Larat, proche de l'association, soutient cette façon de faire:

*« Je dis aux filles: mentez ! Mentez ! [...] dites aux gynécos : « voilà, j'ai des antécédents familiaux » » dans le but de bénéficier d'un dépistage de thrombophilie systématique.(86)*

### **3.5) Les répercussions commerciales sur l'année 2013**

#### **3.5.1) Les ventes**

En février 2014, après avoir publié « *six précédents états des lieux sur l'utilisation des contraceptifs oraux combinés et l'évolution de leur utilisation* », l'ANSM rend public le septième, le dernier à la date de rédaction de ce travail. (55)

On y apprend que **de janvier à décembre 2013, les ventes totales d'EP3G et EP4G oraux ont diminué de 45%** comparativement à celles reportées en 2012.

Sur la même période, les ventes d'**EP1G et EP2G oraux ont bénéficié d'une hausse globale de 30%**.

L'augmentation est très **significative chez les plus jeunes** puisqu'elle est de 45%, 35%, 24% et 16% chez les 15-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans et 40-49 ans respectivement. De la même manière, la diminution des ventes d'EP3G et EP4G oraux est de 65%, 53%, 48% et 41% chez les 15-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans et 40-49 ans respectivement.

Il est ainsi frappant de constater à quel point la proportion de reports de ventes après les recommandations des autorités sanitaires et la crise médiatique est plus élevée chez les sujets les plus jeunes.

*In fine*, le ratio de ventes des EP2G et EP1G oraux sur celles des EP3G et EP4G est de **78%/22% en décembre 2013** contre **55%/45% en décembre 2012**.

Par ailleurs, il est noté une **sensible diminution de la vente d'EP oraux toutes générations** confondues estimée à **5.1% sur l'année 2013** comparativement à 2012.

Depuis le mois de janvier 2013, une **augmentation des ventes des dispositifs intra-utérins et des implants** s'est amorcée. La hausse globale observée était de **28% en 2013** comparativement aux ventes de 2012.

Le recours à cette catégorie de contraceptifs a augmenté **dans toutes les tranches d'âge** avec une hausse supérieure à 30% chez les femmes âgées moins de 40 ans.

L'augmentation la plus importante (47%) concerne la vente de dispositifs intra-utérins non-hormonaux (hausse supérieure à 50% chez les 20-39 ans).

La vente globale de nombre de « mois de contraception », préservatifs exclus, diminue de 1.0% par rapport à 2012.

La vente de contraceptifs d'urgence augmente faiblement de 4.4%.

### 3.5.2) Les perspectives commerciales

On l'a vu, face à la chute des ventes des EP3G et EP4G, les industriels peuvent compter sur la progression des EP2G, dispositifs intra-utérins et implants. Mais de **nouveaux produits** sont désormais mis en avant par les laboratoires.

Pour Clotilde Cadu de *Marianne* « le retour à des moyens de contraception «naturels» est devenu un argument de vente. [...] la marque Clearblue vante [...] les mérites de **son moniteur de contraception**, petit boîtier électronique qui indique, en fonction de la concentration d'hormones dans les urines, les jours [...] où l'on peut avoir des rapports sexuels sans risque de tomber enceinte [...] Le taux de fiabilité du moniteur de contraception ne dépasse pas les 94 %, quand celui de la pilule approche les 100 %. ».(87)

Pascale Krémer du *Monde* écrit : « Les laboratoires, qui gardent le silence sur la polémique, sont passés à l'étape stratégique suivante. Désormais, ils promeuvent massivement les « **pilules monophasiques à l'estradiol naturel** », affichant sur leur publicité le visage radieux de jeunes femmes allongées dans l'herbe. QLAIIRA® (de Bayer), arrivée sur le marché depuis 2009, et ZOELY® (Teva-Theramex), vendue depuis 2012, reprennent le rôle de la pilule miracle précédemment joué par celle de 4<sup>ème</sup> génération, avec un bonus écologique dans l'air du temps. »

Elle rappelle que « (La revue) *Prescrire*, pourtant, s'interrogeait déjà en décembre 2009, sur ces pilules à l'estradiol naturel : « Le profil d'effets indésirables reste mal connu malgré l'aspect "physiologique" de la composition » ».(54)

### **3.6) L'enquête Fecond 2013 : « Vers un nouveau modèle contraceptif ? »**

Fruit des travaux d'équipes issues de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (**INSERM**) et de l'Institut National des Etudes Démographiques (**INED**), l'enquête *Fecond* 2013 (31) est basée sur la même méthodologie que l'enquête *Fecond* 2010. (29) Son objectif est « *d'analyser différents enjeux en santé sexuelle et reproductive [...] en France* ». Cette étude est menée en 2013 par téléphone sur un échantillon aléatoire de 4 453 femmes et 1 587 hommes âgés de 15 à 49 ans résidant en France métropolitaine.

Les résultats paraissent le 13 mai 2014 dans *Population et sociétés*. Ils soulignent les **inégalités d'accès à la contraception** en fonction du niveau socio-professionnel:

*« Les effets de la crise économique sur les pratiques contraceptives, déjà notables entre 2000 et 2010 pour les 20-24 ans, semblent désormais concerner l'ensemble de la population. Les catégories sociales les plus précaires ont de fait une couverture contraceptive moins efficace aujourd'hui en raison d'un moindre recours à la pilule et d'une plus grande utilisation de méthodes dites naturelles ».*

Mais le constat le plus frappant de l'étude, c'est le fait que « **le recours à la pilule a baissé**, passant de 50 % à 41 % entre 2010 et 2013 » accentuant une tendance « *observé(e) depuis les années 2000* ». Ainsi, selon les auteurs, la « *controverse* (autour des estroprogestatifs de dernières générations) *semble avoir contribué à assouplir un modèle contraceptif fortement centré sur la pilule, alors même que de nombreuses femmes en soulignaient le caractère contraignant* ».

Cette baisse du recours aux contraceptifs oraux « *semble bien liée à la controverse de 2012-2013: elle concerne de manière quasi exclusive les pilules incriminées dans le débat, celles dites de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, qui représentent désormais 10 % des méthodes contraceptives utilisées, contre 19 % en 2010. [...] Alors que 40 % des pilules utilisées en 2010 étaient de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération [...], cette proportion est passée à 25 % en 2013* ».

Pour les auteurs, « *le débat semble bel et bien avoir provoqué une désaffection à l'égard de la méthode elle-même, les transferts vers des pilules de 2<sup>ème</sup> génération ayant été de très faible ampleur (22 % d'utilisatrices de 2<sup>ème</sup> génération en 2010 et 23 % en 2013).* »



Par ailleurs, « *il est encore trop tôt pour savoir si les professionnels de santé s'en tiennent aujourd'hui aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération pour une première prescription comme le recommandent les autorités de santé [...] ».*

L'enquête montre en revanche que « *le débat n'a [...] pas eu d'effet sur les représentations négatives de la pilule: son caractère contraignant ou ses effets supposés sur le corps ne sont pas plus souvent évoqués par les femmes en 2013 qu'en 2010 ».*

D'une manière plus générale, il est précisé qu' « *aucune désaffection vis-à-vis de la contraception n'a été observée: parmi les femmes concernées par la contraception [...] seules 3 % n'utilisent aucune contraception, soit la même proportion qu'en 2010 ».* Notons toutefois que 9.5% de ces femmes utilise une « autre méthode », regroupement de méthodes contraceptives locales et de méthodes dites « naturelles ». Cette catégorie a progressé sensiblement de 3% depuis 2010.

De la même manière, l'enquête met en évidence une augmentation de l'utilisation des dispositifs intra-utérins (stérilets): +1,9% et du préservatif: +3,2%.

Ainsi, « *si la pilule reste aujourd'hui encore la méthode de contraception la plus utilisée en France, les pratiques contraceptives apparaissent désormais beaucoup plus diversifiées ».*

Pour les auteurs, les débats autour du sur-risque vasculaire des EP de dernières générations « *semblent [...] avoir eu un effet marqué sur le paysage contraceptif, sans que l'on puisse dire aujourd'hui si cet effet sera durable ».*

### 3.7) La veille sanitaire

#### 3.7.1) Les données de la pharmaco-épidémiologie

En **mars 2013** l'ANSM publie une analyse qui tend à « **estimer le nombre d'accidents thromboemboliques veineux** attribuables aux différentes générations de pilules contraceptives, ainsi que la mortalité liée à ces événements, chez les femmes âgées de 15 à 49 ans exposées aux contraceptifs oraux combinés, en France, entre 2000 et 2011 ».

Ainsi elle estime le nombre d'accidents thrombo-emboliques veineux à **2 529 par an** dont 1 751 attribuables aux EP3G et EP4G oraux et 778 aux EP1G et EP2G.

On entrevoit l'ampleur de la sous-notification des effets indésirables en France au vu de l'écart avec les 567 accidents thrombo-embolique veineux non létaux sous EP oraux toutes générations confondues déclarés entre 1985 et 2013, soit en 28 ans.

Par ailleurs, le nombre de décès annuels ayant pour seule cause les embolies pulmonaires attribuables à l'utilisation des EP oraux est estimé à 20 par an. Ceci contraste avec un recensement total de 13 cas d'accidents thrombo-emboliques veineux létaux de tous types sur les mêmes 28 années.(88,89)

#### 3.7.2) La sous-notification des effets indésirables

La pharmacovigilance tient en France le rôle d'une phase essentielle de la vie d'un médicament et de sa surveillance. C'est pourquoi l'ampleur de la sous-notification des effets indésirables est si préoccupante.

Pascal Paubel, Professeur à l'université Paris Descartes et membre de l'Institut Droit et Santé souligne que « *le rapport de l'Assemblée nationale sur le MEDIATOR® note que seulement 5% des effets indésirables feraient l'objet d'une notification* ». (41)

Comment assurer la sécurité des consommateurs si les effets indésirables provoqués par les produits ne sont peu ou pas portés à la connaissance des instances publiques chargées de la Santé ?

### 3.7.2.1) Des réformes insuffisantes ?

Dans le cadre de scandales sanitaires successifs où la sous-notification des accidents de santé a été pointée du doigt à plusieurs reprises, deux réformes ont récemment vu le jour.

#### 3.7.2.1.1) La directive européenne du 15 décembre 2010

A l'échelle européenne, la publication de la directive 2010/84/UE et du règlement n°1235/2010 le 15 décembre 2010 veut « *renforcer et rationaliser les procédures communes au sein de l'Union européenne dans le domaine de la pharmacovigilance* » selon le Pr Paubel.

Il dégage les points clefs de la réforme:

- l'élargissement de la définition de l'effet indésirable,
- la création d'un comité d'évaluation des risques au sein de l'Agence européenne du médicament,
- le renforcement de la transparence,
- l'établissement par l'Agence européenne du médicament d'une liste de produits sous surveillance accrue,
- la généralisation de « plans de gestion de risque », déclenchés par les autorités nationales devant « *des préoccupations quant aux risques [...] d'un médicament autorisé* »,
- la modification du cadre de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché avec notamment, pour la première fois, la **possibilité donnée aux autorités sanitaires de contraindre les laboratoires à fournir un certain nombre de données**, dont celles d'études de sécurité pouvant intervenir même à distance de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché « *s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité* » du produit ;
- la mise au point d'une « *procédure d'évaluation européenne [...] d'urgence* » dont les effets sont ainsi harmonisés à l'échelle de l'Union,
- la garantie d'indépendance de l'expertise de pharmacovigilance.

Sur ce dernier point, le Pr Paubel précise que « *la gestion des fonds destinés à financer les activités liées à la pharmacovigilance est placée sous le contrôle des autorités sanitaires compétentes* » mais il cite le premier alinéa de l'article 105 qui « *ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (les laboratoires pharmaceutiques) [...] à condition que leur indépendance [...] soit strictement garantie* ».

Certaines mesures sont spécifiquement destinées à **faciliter les notifications** d'effets indésirables:

-mise en place d'une base électronique de notification (*Eudravigilance*) sous la responsabilité de l'industriel, susceptible d'être alimentée par tous type de notificateurs,

-**possibilité de notification directe par les patients** ou associations de patients (prévue en France depuis la loi du 21 juillet 2009, mais par l'intermédiaire d'un professionnel de santé),

-apposition sur les notices et résumés de caractéristiques des produits invitant à la notification.(41)

#### 3.7.2.1.2) La loi française du 29 décembre 2011

Sur le volet consacré à la veille sanitaire, la loi du 29 décembre 2011:

-étend la définition de la pharmacovigilance,

-fait succéder l'ANSM à l'AFSSAPS.

La nouvelle Agence a pour rôle:

-l'évaluation scientifique des informations,

-la prévention/réduction des risques et la prise de mesures appropriées,

-l'orientation de la pharmacovigilance et la coordination des différents intervenants,

-le maintien du respect des procédures de surveillance, dans un cadre national et intégré à l'Union européenne.(41)

#### 3.7.2.2) Les notificateurs

Depuis 2009 en France, patients et associations de patients peuvent déclarer un effet indésirable.

A ce jour, **tous les professionnels de santé** sont habilités à effectuer une notification.

Les **firmes pharmaceutiques contribuent très largement à la déclaration** des accidents puisque selon l'AFSSAPS, elles ne transmettaient pas moins de **40% des notifications en 2010**, 20 620 sur 52 400, contre 31 780 (60%) effectuées par les centres régionaux de pharmacovigilance.(41,90)

### 3.7.2.3) Les freins à la notification

Le Pr Daubel met en avant « **la faible sensibilisation des professionnels de santé pour faire remonter les signalements des effets indésirables** ».

Il note cependant « **qu'à la différence de la matériovigilance, où des sanctions pénales sont prévues pour le professionnel de santé qui ne respecterait pas son devoir de signalement [...] aucune disposition n'est prévue** » dans le cadre du médicament.(41)

Soulignant les **difficultés administratives** que peut représenter la notification, Christian Saout, alors président du Collectif inter associatif sur la santé, écrit dans l'ouvrage précédemment cité et commentant la loi de 2011 que le « *formulaire de déclaration d'un effet indésirable* » est susceptible de laisser ses utilisateurs « *tels des poules s'astreignant à l'usage d'un couteau* ».

Il s'étonne : « *dans le contexte d'une sous-déclaration très importante par les professionnels de santé, dont on peut comprendre dans la situation actuelle de tension sur leur activité qu'ils ne disposent pas du temps matériel pour déclarer correctement [...], nous aurions dû faire le pari d'une pharmacovigilance citoyenne, sur la base de standards développés en concertation avec les associations de patients, voire en comptant sur leurs organisations pour y parvenir car elles sont le plus souvent aux avant-postes des difficultés vécues par les personnes concernées [...]; De tout cela, la loi du 29 décembre 2011 ne traite pas* ». (41)

Depuis 1985, et jusqu'au mois de janvier 2013, 13 cas de décès par événement thromboembolique veineux ont été rapportés chez des femmes recevant une contraception orale combinée en France. L'ANSM précise que « *ces données montrent un nombre de décès par événement thromboembolique veineux sous contraception orale combinée **bien inférieur aux données estimées par la pharmaco-épidémiologie**, qui permettent la meilleure approche du risque* ».

Outre les décès, 567 notifications d'effets indésirables thrombotiques non létaux ont été rapportées sur la même période dans la base nationale de pharmacovigilance.

Au cours du seul mois de **janvier 2013, une franche accélération a lieu** avec la notification de deux nouveaux cas de décès (survenus respectivement en 1999 et 2012) et 36 déclarations supplémentaires d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux, dont 10 étaient survenus il y a plus de trois mois.(88,91)

### 3.8) Le cas de DIANE 35® et de ses génériques

En 2013, de manière concomitante à la controverse autour des EP de dernières générations, des débats parallèles et des mesures spécifiques ont été mises en place à l'égard de DIANE 35®, EP4G largement prescrit comme contraceptif, hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché.

#### 3.8.1) Un cadre de prescription bien défini par les autorités sanitaires

Commercialisé en France depuis 1987 par le laboratoire *Bayer*, DIANE 35® est un **EP4G** contenant 35µg d'éthinyl-estradiol et 2mg d'acétate de cyprotérone.(92)

Ce produit et ses génériques n'ont **jamais bénéficié d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication d'un traitement contraceptif** sur le sol français. La réglementation limite leur usage au **traitement de l'acné**, dans lequel le principe de leur efficacité repose sur l'effet anti-androgénique du progestatif dit de 4<sup>ème</sup> génération: l'acétate de cyprotérone.

En 1999, le fabricant de DIANE 35® dépose une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché du produit et fait réaliser une étude observationnelle visant à démontrer ses vertus contraceptives. C'est un échec: l'AFSSAPS, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé émet un avis défavorable.(93)

En 2011, *Bayer* complète son dossier bibliographique par la sous-analyse d'une étude observationnelle de l'European Active Surveillance Study publiée en 2007.(94) Selon l'ANSM, « *cette étude n'avait pas pour objectif de déterminer l'efficacité contraceptive et sa méthodologie ne correspond pas aux recommandations européennes pour l'évaluation de l'efficacité contraceptive* ». (93)

#### 3.8.2) Des produits massivement vendus et prescrits hors autorisation de mise sur le marché

Selon l'ANSM : « *le nombre de femmes recevant Diane 35 ou ses génériques chaque jour est d'environ 315 000* », et « *depuis 1995, entre 4 et 5 millions de plaquettes de Diane 35 et de ses génériques sont consommées chaque année* ». Par ailleurs, « *sur la période 2004-2012, les génériques de Diane 35 représentent la majorité des ventes* ».

S'appuyant sur les données de vente « IMS-Xponent » de janvier à octobre 2012, l'ANSM explique que « *les principaux prescripteurs de DIANE 35® et de ses génériques sont les médecins généralistes, qui réalisent près de 60 % des prescriptions, suivis par les gynécologues (36 %) et les dermatologues (3 %)* ». (93)

Les données portant sur la période de début décembre 2011 à fin novembre 2012 de l'Enquête Permanente de la Prescription Médicale montrent un important taux d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché de DIANE 35® et de ses génériques, les médecins généralistes et les gynécologues les prescrivant majoritairement à visée contraceptive dans 89 et 77% des cas respectivement.(93)

Mais dans le cas de cette **massive prescription hors autorisation de mise sur le marché**, la réglementation sanitaire française réserve un rôle aux laboratoires pharmaceutiques.

Dans le *Figaro* du 29 janvier 2013, Anne Jouan rappelle que la loi du 29 décembre 2011 « *indique [...] que* «l'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché». ***L'entreprise doit prendre «toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées*** à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé».(95)

Le 28 janvier 2013, Sandrine Cabut et Pascale Santi, corédactrices de l'article « *Alerte sur la pilule de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération* », publient un nouvel article dans *Le Monde* : « *Le « scandale Diane 35 », antiacnéique détourné en pilule* »(96). Elles expliquent qu' « *à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le dossier de Diane 35 et de ses génériques fait grincer des dents depuis des années, notamment en commission d'autorisation de mise sur le marché* ».

Elles citent des éléments de la séance du 12 mai 2011: Daniel Vittecoq, président de la commission, précise que le fabricant de DIANE 35® a alors « *été contacté* « depuis plusieurs années », *mais* « n'a pas fait l'effort de déposer des données qui sont requises en 2011 pour avoir une indication de contraception orale ». *A la suite de cette commission, une réévaluation des bénéfices-risques est décidée. Lors de la commission d'autorisation de mise sur le marché du 7 juillet 2011, le dossier Diane 35 est à nouveau à l'ordre du jour.* »

Y est cité le vice-président de la commission, Jean-François Bergmann : « *le prix est 7 ou 10 fois le prix d'une pilule. [...] S'ils traînent les pieds, c'est uniquement pour une raison marketing* ».

### 3.8.3) La procédure de suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Diane 35® et ses génériques, à la manière des autres EP4G, provoquent un **sur-risque d'accident thrombo-embolique veineux**.

Selon l'ANSM qui s'appuie sur les données de la base nationale de pharmacovigilance et celles de la littérature « *il est établi que le risque thromboembolique veineux est **multiplié par quatre** chez les femmes recevant Diane 35, par rapport aux femmes ne prenant ni Diane ni contraception orale* ». (88)

Comme dans le cas des EP3G et EP4G indiqués pour un traitement contraceptif, se pose ainsi le problème de l'exposition importante d'une population à un **risque d'effet indésirable rare mais grave**, lié à la prise d'un médicament prescrit en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché.

En février 2013, l'ANSM formule des recommandations à destination du public et des professionnels de santé « *pour préparer et accompagner* » la suspension d'autorisation de mise sur le marché de DIANE 35® qui cessera d'être disponible le 21 mai 2013. (97,98)

L'ANSM a estimé « *que le **rapport bénéfique/risque** de DIANE 35® et de ses génériques était **défavorable dans le traitement de l'acné**, eu égard notamment au risque thromboembolique veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées. De surcroît, **l'usage important de ces médicaments en tant que contraceptifs** n'était pas conforme à l'AMM et leur efficacité dans cette indication n'avait pas été démontrée au regard des critères requis. Dans ce contexte, après information des laboratoires concernés, l'ANSM a engagé en février 2013 une procédure européenne d'arbitrage auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament visant à retirer, **suspendre ou modifier l'ensemble des autorisations de mise sur le marché concernées en Europe*** ». (98)

**L'arbitrage de la Commission européenne**, rendu le 25 juillet 2013, estime que le rapport bénéfique/risque de ces produits reste en faveur de leur utilisation. De ce fait, **l'ANSM lève sa décision de suspension** d'autorisation de mise sur le marché de DIANE 35® et ses génériques qui sont de nouveau disponibles en pharmacie.

En revanche, l'arbitrage européen a restreint l'indication de ces produits au **traitement de seconde intention de l'acné**, modérée à sévère, chez les femmes en âge de procréer. (98)



## **4) DISCUSSION**

### **4.1) Une dilution des responsabilités**

**Les industriels** ont été la cible de nombreuses accusations, parfois traduites en poursuites judiciaires pénales.

Il leur a été notamment reproché de ne pas réaliser les démarches jugées nécessaires pour remédier à une large prescription de leurs produits hors des recommandations des autorités sanitaires.

Mais c'est véritablement la **nature des rapports entretenus avec les prescripteurs et leurs représentants** les plus médiatiques qui a le plus alimenté les débats. La polémique avait atteint son paroxysme lors de la parution du *Monde* du 10 janvier 2013 qui mentionnait nominativement quatre gynécologues de renom, les accusant très clairement d'exercer leur activité publique sous le joug des laboratoires.(54)

Si un tel manque d'indépendance était vérifié, cela traduirait sans aucun doute l'insuffisance du « Sunshine Act à la française » désiré avec la loi du 29 décembre 2011.(41)

Il a encore une fois été possible de vérifier le **rôle des médias comme relais des lanceurs d'alerte**. En revanche, c'est bien à un véritable « **coup médiatique** » auquel on a assisté, comme le décrit très clairement Marion Larat(58) et le laissait déjà supposer la parution de l'article de Pascale Krémer le jour même du dépôt de plainte.

D'aucuns s'interrogeront sur l'intérêt de telles pratiques. Susceptibles d'**aiguillonner les institutions**, elles n'en demeurent pas moins capables de **nourrir un climat d'inquiétude chez le public**, à qui les médias s'adressent. Par ailleurs l'on a pu apprécier dans quelle mesure le **sensationalisme** s'est parfois mêlé aux thèses les plus argumentées.

**Certains auteurs ont pu pointer du doigt les patientes elles-mêmes**, leur reprochant un manque d'intérêt pour le traitement médicamenteux qu'elles consomment de manière quotidienne et ce souvent durant plusieurs années consécutives. (58,72,73) Mais ces considérations ont très souvent été rattrapées par le fait établi que c'est bien **à la charge du prescripteur que revient légalement l'obligation de délivrer une information appropriée** sur les soins prodigués, comme défini par le Code de santé publique.

Ainsi, la part de responsabilité des **prescripteurs** a également fait l'objet de débats. Ils ont en effet directement contribué à ce que les EP de dernières générations puissent dépasser la barre des 50% de part de marché des EP oraux en France. Rappelons qu'en 2010, « *Environ une femme sur deux s'était vue prescrire une pilule de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> génération comme toute première pilule* » selon l'étude *Fecond*. (29,31)

Mais s'il est vrai que la Haute Autorité de Santé a recommandé de n'utiliser les EP3G oraux qu'en deuxième intention dès 2007(45), cette « *position n'a pas eu d'impact* », déplore le professeur Gilles Bouvenot, président de la Commission de la transparence.(6)

Pascale Krémer accuse les « leaders d'opinion » que représenteraient les prescripteurs les plus médiatisés d'être la cause de ce manque de visibilité de la recommandation.(54)

Toujours est-il que cette dernière n'ayant manifestement pas été suffisamment respectée, **certains n'ont pas manqué de reprocher aux prescripteurs de ne pas faire « bénéficiaire » à leurs patientes « des thérapeutiques dont l'efficacité » était « reconnue et qui » garantissaient « la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées »** comme le stipule le Code de la santé publique.(99)

Si la Haute Autorité de Santé n'a que peu ou prou été critiquée dans l'affaire, ce n'est pas le cas de l'**ANSM**. Outre le fait que la plainte contre son directeur général ait marqué le premier temps de la crise, l'attitude de l'Agence a pu faire l'objet de remarques virulentes durant les mois qui ont suivi. On lui a reproché **de n'avoir su appuyer la recommandation de la Haute Autorité de Santé de 2007 et d'avoir accusé ainsi un certain retard.**

En fait, c'est en octobre 2012 que l'ANSM a recommandé l'usage des EP2G oraux en premier recours, faisant reculer la place des EP3G oraux dans la stratégie thérapeutique.(23,47) **La Haute Autorité de Santé avait rendu son rapport de réévaluation en juin,(45) qui excluait les EP3G oraux de la prise en charge. A ce jour et à notre connaissance, cette position n'a pas été relayée par l'ANSM.**

#### **4.2) Le déremboursement des EP3G**

Les adversaires des EP oraux de dernières générations qui réclamaient leur retrait du marché ont jugé cette mesure incompréhensible ; elle semblait laisser penser que les autorités sanitaires reconnaissaient le sur-risque vasculaire de ces produits, mais ne restreignaient pas pour autant rigoureusement leur accès aux patientes.

Le Ministère dans son communiqué du 11 janvier 2013, expliquait que le « **déremboursement n'était pas une réponse à un risque sanitaire. Il s'agissait de donner suite à l'avis de la Haute Autorité de Santé** » de juin 2012. Cependant, l'avis de la Commission de la transparence mentionnait également que « **les nouvelles données disponibles ne** » permettaient « **plus de positionner les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en deuxième intention.** » (45)

**La Haute Autorité de Santé ayant émis une recommandation soustrayant les EP3G de toute stratégie thérapeutique, on est en droit de s'interroger quant à la raison pour laquelle ces produits continuent d'être commercialisés et prescrits.**

A défaut de retrait du marché, le déremboursement a pour effet mécanique de réduire le taux de consommation des produits pour des raisons économiques évidentes, les modalités de prescription en France laissant une place importante au choix du patient.

La Ministre de la Santé, dans ce même communiqué avait fait part de sa décision « **de saisir l'Agence européenne du médicament pour que les autorisations de mise sur le marché des » EP3G et EP4G oraux « soient modifiées »** afin « *que ces pilules ne soient plus prescrites aux femmes en premier choix* ». (78)

On se souvient que la procédure s'était soldée par un **refus de l'Agence européenne du médicament** en octobre 2013.(79)

Si le Ministère a fait savoir que le « *déremboursement n'était pas une réponse à un risque sanitaire* » mais une « *suite* » donnée « *à l'avis de la Haute Autorité de Santé* », **c'est en pleine crise médiatique, que sa date a été avancée de six mois.**(82)

#### **4.3) Les échecs de la pharmacovigilance**

L'affaire du MEDIATOR® a récemment amené autorités et professionnels de santé à pointer du doigt la **sous-notification importante** des effets indésirables des médicaments en France. Une réforme du système de pharmacovigilance a été entreprise avec la loi du 29 décembre 2011.(41)

**L'écart majeur entre les estimations de la pharmaco-épidémiologie et les données de pharmacovigilance** concernant les cas d'accidents thromboemboliques veineux pouvant être liés à des EP oraux de dernières générations donnent le sentiment que le système n'est pas aussi effectif que les législateurs l'auraient voulu ; sentiment majoré par le communiqué de presse du Ministère de la Santé du 11 janvier faisant savoir que Mme Touraine « *souhaite [...] que le dispositif de pharmacovigilance soit amélioré et simplifié, afin que les professionnels de santé puissent plus facilement déclarer les effets indésirables des médicaments, et notamment de tous les contraceptifs oraux* ». (78)

En effet, la notification de la part des prescripteurs se heurte à un double frein: la **complexité administrative de la démarche**, et un **manque de sensibilisation** au cours de leur formation, initiale ou continue.(41)

Mais **sans doute sont-ce les patients qui sont le moins bien informés du droit de déclaration directe** qu'ils ont obtenu de la directive européenne du 15 décembre 2010, leur permettant de notifier un effet indésirable sans l'intermédiaire d'un professionnel de santé.

Et **sans doute leur responsabilisation en vue de leur participation à la veille sanitaire du pays constituerait-elle un atout majeur.**

#### **4.4) Quelles sont les conséquences de l'affaire sur l'état de la contraception en France?**

Au cours de l'année 2013, **les ventes d'EP oraux toutes générations confondues ont diminué**, ceci pouvant être interprété comme le reflet d'une **baisse de confiance** du public à l'égard de ces produits et/ou d'une **modification du mode de prescription** de la part des professionnels.

Au vu des chiffres, le report a pu s'effectuer en partie sur les dispositifs intra-utérins.

La **chute des ventes totales d'EP3G et EP4G oraux**, semble tout particulièrement être à l'origine de celle des contraceptifs oraux dans leur ensemble.

Cela semble faire écho aux **recommandations** de la Haute Autorité de Santé et de l'ANSM ; mais ce peut être aussi partiellement le résultat de la **pression médiatique** exercée depuis décembre 2012.(55)

Il est frappant de constater à quel point **la proportion de reports des ventes est plus élevée chez les sujets les plus jeunes.**

On pourrait lire dans cette différence de chiffres selon les âges une **inertie du couple patient-prescripteur augmentant avec l'âge du sujet** tout aussi bien qu'une **plus grande perméabilité à la campagne médiatique chez les patientes les plus jeunes.**

Les premières contraceptions étant majoritairement prescrites en France à un âge jeune,(29) ce sont ces femmes qui reçoivent *de novo* une prescription de première intention. Les personnes ayant longtemps consommé des EP de dernières générations sans avoir subi d'effet indésirable pourraient être plus récalcitrantes à l'idée de changer de méthode contraceptive.

En novembre 2013, Mahmoud Zureik, directeur « stratégie et affaires internationales » à l'ANSM se voulait rassurant à l'égard de ceux qui craignaient entrevoir dans cette affaire la résurgence d'un nouveau « *pill scare* ». Selon lui, « ***il n'y a pas eu d'augmentation des IVG*** ».(100)

Pour rappel, sur l'ensemble de l'année 2013, la **vente globale de nombre de « mois de contraception »**, préservatifs exclus, **n'a diminué que de 1.0%**.(55)

Si les chiffres de vente de contraceptifs ont fait l'objet de communiqués réguliers de la part de l'ANSM, rares sont les informations relatives à l'**impact comportemental** de cette affaire. Que signifient ces reports de méthode contraceptive que l'on devine dans les chiffres ? Si l'enquête *Fecond* 2013 a apporté des réponses, certaines questions subsistent. En effet, comment faire la part des choses entre l'impact des médias et celui des autorités sanitaires sur le comportement des femmes vis-à-vis de la contraception ?

Le cadre de prescription d'un contraceptif est un exemple de consultation dominée par la **relation médecin-patient**. Souvent, il n'y est pas question de maladie, mais bien de sexualité, de **mode de vie**.

Ici plus que d'ordinaire, ce n'est pas le seul médecin qui choisit, mais bien les deux parties, patiente et prescripteur.

La décision va donc être le fruit de **facteurs multiples et complexes**.

Qui introduit l'affaire des estroprogestatifs de 2013 dans le cadre de la consultation ? Est-ce la **patiente**, influencée par l'ampleur de la **médiatisation** du risque, ou le **prescripteur**, attentif aux **recommandations** de l'ANSM ?

L'enquête observationnelle que nous avons menée en 2013 auprès de 988 femmes en âge de procréer a tenté d'apporter des éléments de réponses.

## **DEUXIEME PARTIE**



## INTRODUCTION

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), en relais d'une réévaluation européenne du sur-risque vasculaire des estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations (EP3G et EP4G) oraux, avait dès octobre 2012 recommandé l'usage en première intention des estroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> génération au levonorgestrel, tandis que la Haute Autorité de Santé avait déjà relégué les EP3G oraux en deuxième intention en 2007, puis les avait soustraits à toute stratégie thérapeutique en juin 2012.(45,47)

Le Ministère de la Santé, avait décidé, suite à ce dernier avis, du déremboursement de ces produits.(48)

Le 14 décembre 2012, un véritable « coup médiatique » provoque une importante exposition dans l'espace public du sur-risque thrombo-embolique veineux des EP3G et EP4G oraux : une femme victime d'un accident thrombo-embolique veineux porte plainte contre le fabricant de son contraceptif et le président de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Le jour même paraît dans le journal *Le Monde* un article polémique évoquant cette plainte, le rôle supposé défaillant des autorités sanitaires et une suspicion de collusion entre industriels et professionnels de santé.(6)

Une déferlante médiatique s'abat alors sur l'espace public.

L'année 2013 est marquée par une chute de 9% des ventes de contraceptifs oraux par rapport à 2010 selon l'enquête *Fecond* 2013.(31) Les reports se sont en partie effectués sur les dispositifs intra-utérins et le préservatif. L'emploi d'EP3G et EP4G oraux a accusé un net recul tandis que le recours aux estroprogestatifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations (EP1G et EP2G) a stagné, malgré les recommandations de l'ANSM.

Il est difficile d'appréhender dans quelle mesure cet état de fait est le fruit des recommandations des autorités sanitaire aux prescripteurs, ou le résultat de la pression médiatique sur les patientes.

Si l'impact commercial de l'affaire a pu être mesuré efficacement, les données concernant les retombées de l'affaire en termes d'opinion et de représentations du public sont encore rares.

L'objectif principal de cet étude était de répondre à la question suivante: quelles raisons invoquaient les femmes ayant changé ou suspendu leur méthode de contraception en 2013 ? Selon elles, quelle influence avaient respectivement l'affaire des pilules de dernières générations et l'avis de leur médecin ?

Par ailleurs, outre les modifications de méthode contraceptive, quelle était leur perception des conséquences de l'affaire sur leur mode de vie? Ressentaient-elles un impact sur leur comportement vis-à-vis des professionnels de santé ?

# **MATERIEL ET METHODES**

## **SELECTION**

Les critères d'inclusion étaient:

- sexe féminin,
- âge compris entre 18 et 55 ans inclus,
- domicile établi dans les Bouches-du-Rhône.

Les critères d'exclusion étaient:

- diagnostic de ménopause avant ou pendant la période faisant l'objet de l'étude,
- stérilisation avant la période faisant l'objet de l'étude.

La proportion attendue de femmes ayant changé de contraception au sein de l'échantillon à inclure ne pouvait être évaluée *a priori*.

L'ANSM a mis à disposition en février 2014 des informations concernant l'évolution des ventes des différents contraceptifs en 2013. Selon nous, les données n'étaient pas suffisantes pour permettre une évaluation pertinente du pourcentage de changements de méthode, tous profils de reports confondus.(55,101)

Les résultats de l'enquête *Fecond* 2013, parus en mai 2014, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de notre étude.

## **OBSERVATION**

Les patientes étaient interrogées par le biais d'un auto-questionnaire anonyme (annexe 1). Il était distribué dans le cadre d'officines pharmaceutiques. Les pharmaciens le proposaient à toute femme majeure, n'en ayant pas déjà rempli un autre. La patiente répondait au questionnaire si elle estimait satisfaire aux critères d'inclusion et de non-inclusion figurant en première page. Elle rendait le questionnaire à l'investigateur le cas échéant. A l'issue de la phase de recueil, il était vérifié pour chaque questionnaire s'il satisfaisait les critères d'inclusion et d'exclusion.

Le questionnaire était renseigné au comptoir de l'officine.

Pour des raisons de faisabilité, il n'était pas demandé aux investigateurs de mesurer le taux de participation.

Un numéro d'anonymat présent sur le questionnaire remis au pharmacien, ainsi que sur la dernière page conservée par la patiente, permettait à celle-ci de contacter l'investigateur par courrier électronique pour quitter l'étude. Ce numéro permettait également d'identifier au cours de quelle phase, et dans quelle pharmacie le questionnaire avait été rempli.

Le temps du recueil des données se divisait en trois phases successives et identiques. Chaque phase prenait place sur un secteur géographique différent. L'étude avait lieu dans les Bouches-du-Rhône (13), au Sud de l'Etang de Berre, entre les villes de Martigues (13500) à l'Ouest et Septèmes les Vallons (13240) à l'Est.

Les secteurs d'observation étaient délimités selon la dernière carte territoriale disponible établie par le Comité Départemental de l'Aide Médicale d'Urgence des Professions Sanitaires. (Annexe 2)

L'étude se déroulait:

-du 04/11/2013 au 18/11/2013 dans le secteur 2: communes de Marignane, Saint Victoret, Gignac-la-Nerthe,

-du 18/11/2013 au 02/12/2013 dans les secteurs 5, 27, 41, 48: communes de Châteauneuf les Martigues, Carry le Rouet, Ensues la Redonne, Le Rove, Sausset les Pins, Septèmes les Vallons, Les Pennes Mirabeau,

- du 02/12/2013 au 16/12/2013 dans le secteur 18: communes de Martigues.

Le recrutement des investigateurs se déroulait de la sorte: toutes les pharmacies figurant dans l'annuaire et installées sur les secteurs concernés étaient sollicitées par téléphone.

Chaque phase comprenait les étapes suivantes:

-J-7: Recrutement et formation par téléphone des investigateurs

-J-1: Livraison des questionnaires et rappel de la méthodologie aux investigateurs. Distribution d'une fiche de rappel des consignes pour chaque comptoir

-J1 à J14: Déroulement du recueil

-J7: Communication téléphonique avec les investigateurs, discussion autour d'éventuelles difficultés rencontrées

-J15: Récupération des questionnaires

Le nombre de questionnaires livré à chaque officine était calculé selon le nombre de postes de délivrance de l'officine. Il était délivré 20 questionnaires par poste.

## **EVALUATION**

L'auto-questionnaire comportait neuf questions (annexe 1).

Ces questions s'adressaient à toutes les patientes incluses dans l'étude:

- La question 8 portait sur l'âge de la patiente.
- Les questions 3 et 9 identifiaient la méthode de contraception utilisée respectivement en fin d'année 2012 et au moment de l'étude: en fin d'année 2013. Il était possible de répondre « aucune » ou encore « méthode naturelle ».
- La question 1 permettait de savoir si la patiente avait ou non changé ou suspendu sa méthode contraceptive pendant l'année 2013. De la même manière, une patiente débutant une contraception, alors qu'elle n'utilisait au préalable aucun moyen médical, pouvait ainsi déclarer avoir « changé » de modèle contraceptif.
- La question 5 établissait si la patiente avait ou non une notion de ce qu'était l'affaire des estroprogestatifs de dernières générations de 2013.

Seules les patientes qui déclaraient avoir pris connaissance de l'affaire des estroprogestatifs de dernières générations étaient invitées à répondre à cette question:

- La question 6 était un questionnaire à choix multiples visant à établir l'impact éventuel de l'affaire sur le mode de vie de la patiente.

Seules les patientes qui déclaraient avoir modifié leur contraception étaient invitées à répondre à ces questions:

- La question 2 était un questionnaire à choix multiples interrogeant la patiente sur les raisons du changement de sa contraception.
- La question 7 consistait en une échelle de Likert permettant à la patiente d'exprimer le niveau d'influence que l'affaire pouvait avoir eu sur le choix de changement ou de suspension de la méthode contraceptive (« pas du tout », « un peu », « beaucoup », « absolument »).
- La question 4 devait établir si la patiente avait effectué la modification de sa méthode contraceptive sans ou contre l'avis d'un médecin.

Les résultats des questionnaires étaient encodés dans une base de données informatique sur le logiciel Microsoft Excel 2013®.

Il était prévu *a priori* de construire des regroupements à partir des données de la base:

- selon les méthodes de contraception fin 2012 (figure 1),
- selon le fait d'avoir pris connaissance, ou non, de ce qu'était l'affaire des pilules de dernières générations de 2013:

- les patientes déclarant avoir pris connaissance de l'affaire constituant le groupe « exposé »,
- celles déclarant n'avoir pas pris connaissance de l'affaire constituant le groupe « non exposé ».

- selon certains profils de report de méthode contraceptive au cours de l'année 2013 (figure 2)

Les profils de report sélectionnés devaient être comparés un à un à l'ensemble des autres profils de report. Les paramètres comparés étaient la fréquence de trois des motifs invoqués pour le report : l'affaire des estroprogestatifs, l'avis du médecin et un changement dans la sexualité.

Devait être comparés entre les groupes « exposé » et « non exposé »:

- le taux de sujets ayant déclaré avoir modifié ou suspendu leur contraception en 2013,
- le taux de sujets ayant déclaré avoir effectué la modification de sa méthode contraceptive sans ou contre l'avis d'un médecin.

En vue de l'exposition des résultats, il était prévu des regroupements:

- selon les raisons invoquées pour la modification de contraception (figure 3),
- selon les types d'impact de l'affaire sur le mode de vie (figure 4),

Les utilisatrices de DIANE 35® entrent dans la composition de regroupements selon les méthodes de contraception. Au vu de leur profil pharmacologique, DIANE 35® et ses génériques sont considérées comme des EP4G. D'autre part, nous avons souhaité choisir une approche qui prenait en compte le fait que DIANE 35® était largement prescrite à visée contraceptive en 2012. (88,93,96)

# FIGURE 1: **REGROUPEMENTS SELON METHODES DE CONTRACEPTION FIN 2012**

## **1) Contraception ou non ?**

### **1.1) Absence de contraception médicale (CM):**

COMPREND:

- « aucune »
- « naturelle » sans autre contraception

### **1.2) Contraception:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs de première, deuxième, troisième, quatrième générations
- Progestatifs oraux, tous dosages
- Diane 35
- Anneau vaginal
- Dispositif transdermique
- Implant
- Dispositifs intra-utérins (DIU) de tous types
- Préservatif
- Cape cervicale
- Diaphragme
- Stérilisation, stérilisation du partenaire

## **2) Contraception hormonale ou non ?**

### **2.1) Contraception hormonale:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs de première, deuxième, troisième, quatrième générations
- Progestatifs oraux, tous dosages
- Diane 35
- Anneau vaginal
- Dispositif transdermique
- Implant
- Dispositif intra-utérin (DIU) progestatif

### **2.2) Contraception non hormonale:**

COMPREND:

- Préservatif
- Cape cervicale
- Diaphragme
- Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre
- Stérilisation, stérilisation du partenaire

En l'absence d'utilisation conjointe d'une contraception hormonale.

## **3) Les contraceptions hormonales**

### **3.1) Contraception hormonale orale:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs oraux de première, deuxième, troisième, quatrième générations
- Progestatifs oraux, tous dosages
- Diane 35

#### **3.1.1) Contraception hormonale orale estroprogestative:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs oraux de première, deuxième, troisième, quatrième générations
- Diane 35

#### **3.1.1.1) Contraception hormonale orale estroprogestative de générations 1 et 2:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs oraux de première, deuxième générations

#### **3.1.1.2) Contraception hormonale orale estroprogestative de générations 3 et 4:**

COMPREND:

- Estroprogestatifs oraux de troisième, quatrième générations
- Diane 35

## FIGURE 1 (suite):

### 3.1.2) Contraception hormonale orale non estroprogestative:

#### COMPREND:

- Progestatifs oraux, tous dosages

### 3.2) Contraception hormonale non orale:

#### COMPREND:

- Anneau vaginal
- Implant
- Dispositif intra-utérin (DIU) progestatif
- Dispositif transdermique

### 4) Contraception orale, 3 et 4G exclus:

#### COMPREND:

- Estroprogestatifs oraux de première, deuxième générations
- Progestatifs oraux, tous dosages

### 5) Contraception non orale:

#### COMPREND:

- Anneau vaginal
- Implant
- Dispositif intra-utérin (DIU) progestatif
- Dispositif transdermique
- Stérilisation, stérilisation du partenaire

Et en l'absence d'une contraception hormonale associée:

- Préservatif
- Cape cervicale
- Diaphragme
- Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre
- Spermicide

## FIGURE 2:

### PROFILS DE REPORT DE METHODE CONTRACEPTIVE:

La première méthode est celle utilisée fin 2012, la seconde au moment de l'étude.

- 1) Contraception VERS Absence de contraception médicale (CM)
- 2) Contraception hormonale VERS Contraception NON hormonale
- 3) Estroprogestatifs oraux de générations 3 et 4 VERS Estroprogestatifs oraux de générations 1 et 2
- 4) Estroprogestatifs oraux de générations 3 et 4 VERS Absence de contraception médicale (CM)
- 5) Contraception orale (CO) VERS Contraception non orale (hormonale ou non) (CNO)
- 6) Contraception orale (CO) VERS Absence de contraception médicale (CM)

## FIGURE 3:

### REGROUPEMENT SELON RAISONS INVOQUEES POUR LE CHANGEMENT DE METHODE CONTRACEPTIVE

Un regroupement « raisons liées à la sexualité et la vie reproductive » était prévu. Il reposait sur les réponses à la question 2) et comprenait les sujets ayant coché au moins l'un de ces items :

- « Un changement dans ma sexualité »
- « L'envie de tomber enceinte »

ainsi que les sujets faisant mention dans la zone de texte libre (« autre ») de raisons liées à la sexualité et la vie reproductive.

## FIGURE 4:

### **REGROUPEMENT SELON TYPES D'IMPACT DE L'AFFAIRE SUR LE MODE DE VIE**

2 regroupements étaient prévus. Ils reposaient sur les réponses à la question 6):

Le regroupement « réduction des facteurs de risque cardio-vasculaires » comprenait les sujets ayant coché au moins l'un de ces items:

- « Arrêter complètement de fumer »
- « Fumer moins »
- « Fumer uniquement la cigarette électronique »
- « Tenter de perdre du poids »
- « Réaliser plus d'activité physique »

ainsi que les sujets faisant mention dans la zone de texte libre (« autre ») d'une réduction des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Le regroupement « perte de confiance envers les professionnels de santé » comprenait les sujets ayant coché au moins l'un de ces items:

- « Davantage pratiquer l'automédication »
- « Ne pas prendre certains traitements proposés par votre médecin »

ainsi que les sujets faisant mention dans la zone de texte libre (« autre ») d'une perte de confiance envers un professionnel de santé.

## **METHODES STATISTIQUES**

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel de statistique R, version 2.15.0. Les tests statistiques étaient en situation bilatérale et les p-values inférieures ou égales à 0,05 étaient considérées comme significatives. Pour les analyses bivariées, les comparaisons de pourcentages ont été effectuées à l'aide du test exact de Fisher et les comparaisons de moyenne grâce au test t de Student.



# **RESULTATS**

## **Recueil des données**

Sur le secteur 2, les coordonnées de 22 pharmacies paraissaient dans l'annuaire, 3 d'entre-elles étaient les doublons de pharmacies existantes. Les coordonnées de 19 pharmacies uniques étaient disponibles. Dans 1 pharmacie, les questionnaires ont été égarés. Ainsi, 94.74% ont participé à l'étude, soit 18 pharmacies.

Sur les secteurs 5, 27, 41, 48, les coordonnées de 23 pharmacies paraissaient dans l'annuaire, 2 d'entre-elles étaient les doublons de pharmacies existantes. Les coordonnées de 21 pharmacies uniques étaient disponibles. Le responsable d'1 pharmacie a refusé de participer à l'étude. Dans 1 pharmacie, les questionnaires ont été égarés. Ainsi, 95.24% ont participé à l'étude, soit 19 pharmacies.

Sur le secteur 18, les coordonnées de 18 pharmacies paraissaient dans l'annuaire, 1 d'entre-elles était le doublon d'une pharmacie existante. Les coordonnées de 17 pharmacies uniques étaient disponibles. Les responsables de 2 pharmacies ont refusé de participer à l'étude. 88,23% pharmacies du secteur ont finalement participé à l'étude, soit 15 pharmacies.

Dans chaque pharmacie, les questionnaires délivrés n'ont pas tous été remplis, ce qui fait penser que l'information a été saturée.

999 auto-questionnaires exploitables ont été recueillis ; 366 durant la phase 1, 291 durant la phase 2, 342 durant la phase 3.

7 sujets n'ont pas été inclus car ils ne répondaient pas aux critères d'âge fixés. 4 présentaient une ménopause et ont de fait été exclus de l'étude. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, l'échantillon était constitué de 988 sujets.

Aucun courrier électronique de demande de sortie d'étude n'a été reçu.

## Caractéristiques de l'échantillon

939 sujets ont indiqué leur âge à la question 8). La minimale était 18 ans, la maximale: 55 ans. La moyenne était 34,1 ans, la médiane de 33. La valeur du troisième quartile était 41, celle de l'écart-type était égale à 9,0 et celle de l'intervalle interquartile à 14. La répartition de l'échantillon par tranches d'âge est disponible sur le tableau 1.

<b>Tranches d'âge (années)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Minimale</b>	<b>Médiane</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Maximale</b>
<b>18-19</b>	32	18	18	18.4	19
<b>20-29</b>	308	20	25	25.1	29
<b>30-39</b>	305	30	34	34.3	39
<b>40-49</b>	257	40	44	43.9	49
<b>50-55</b>	37	50	51	51.5	55

**Tableau 1:** Répartition par tranches d'âge des 939 sujets ayant répondu à la question 8). Les écarts-types et quartiles sont disponibles en annexe 3.

Chez les 983 patientes ayant répondu à la question 1), 38.5% déclaraient au moins un changement ou suspension de méthode contraceptive en 2013 (n= 378). 59.9% ne déclaraient aucune modification (n= 589). 1.6% affirmaient ne pas savoir (n= 16).

975 patientes ont renseigné la question 5). 86.5% (n= 843) d'entre-elles avaient pris connaissance de l'affaire des estroprogestatifs de dernière génération, 13.5% (n= 132), non. La répartition de ces résultats en fonction de l'âge des sujets est détaillée en figure 5.

## Analyses basées sur l' « exposition » à l'affaire

Le nombre de femmes déclarant un changement ou une suspension de contraception en 2013 a été comparé chez les groupes « exposé » et « non exposé » (tableau 2), ainsi que la proportion de femmes ayant pris leur décision sans ou contre l'avis d'un médecin (tableau 3). La figure 6 expose les taux de prise de décisions sans ou contre l'avis du médecin selon l'âge des patientes.

Groupe	Changement ou suspension de contraception en 2013				p-value
	Oui	Non	NSP	Total	
Exposé	339 40.3%	489 58.1%	13 1.6%	841 100.0%	0.0025
Non exposé	33 25.4%	94 72.3%	3 2.3%	130 100.0%	

**Tableau 2:** Analyse comparative du taux déclaré de modification de méthode contraceptive entre les sujets disant avoir pris connaissance de l'affaire et les autres. NSP signifie « ne sait pas ».

Groupe	Décision sans ou contre l'avis d'un médecin				p-value
	Oui	Non	NSP	Total	
Exposé	136 40.1%	203 59.9%	0 0.0%	339 100.0%	0.005
Non exposé	6 18.2%	26 78.8%	1 3.0%	33 100.0%	

**Tableau 3:** Analyse comparative du taux déclaré de modification de méthode contraceptive sans ou contre l'avis d'un médecin, entre les sujets disant avoir pris connaissance de l'affaire et les autres. NSP signifie « ne sait pas ».

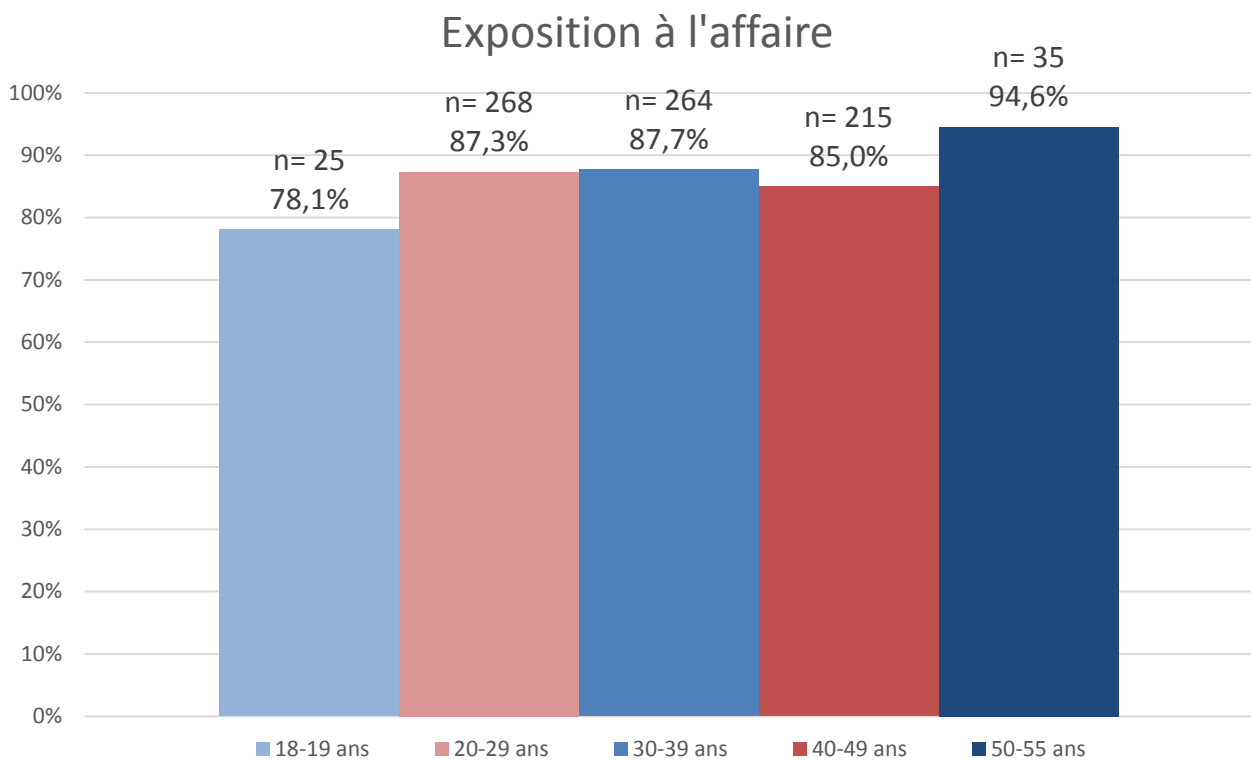


Figure 5: résultats obtenus à partir des réponses des 975 sujets ayant répondu à la question 5) de l'auto-questionnaire.

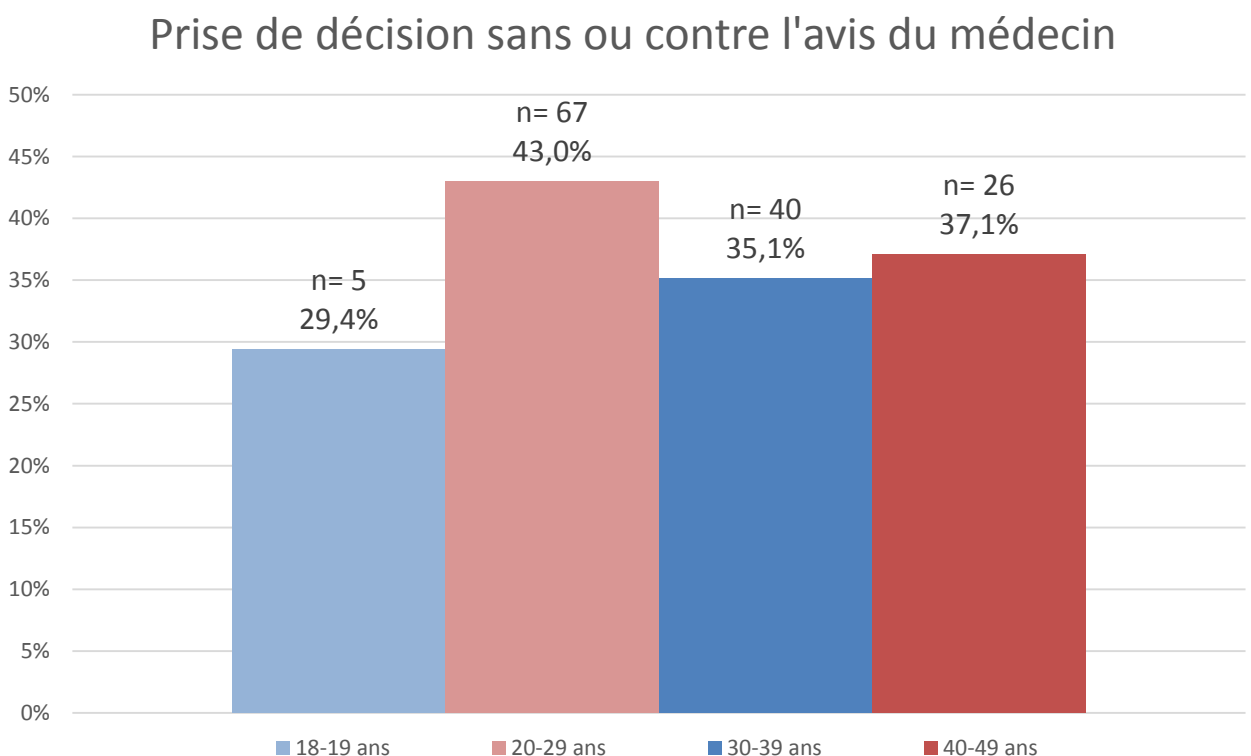


Figure 6: Proportion de femmes ayant changé ou suspendu leur contraception en 2013 et affirmant avoir pris leur décision sans ou contre l'avis d'un médecin. Ces résultats sont obtenus à partir des réponses des 377 sujets ayant répondu à la question 4) de l'auto-questionnaire. Les patientes n'ayant pas répondu oui ont toutes répondu non, sauf un sujet de la tranche 40-49 ans qui a répondu « je ne sais pas ». Pour des raisons de clarté, la tranche d'âges des 50-55 ans n'est pas exposée : seules 3 patientes ont été amenées à renseigner cette question et leur réponse était toujours « non ».

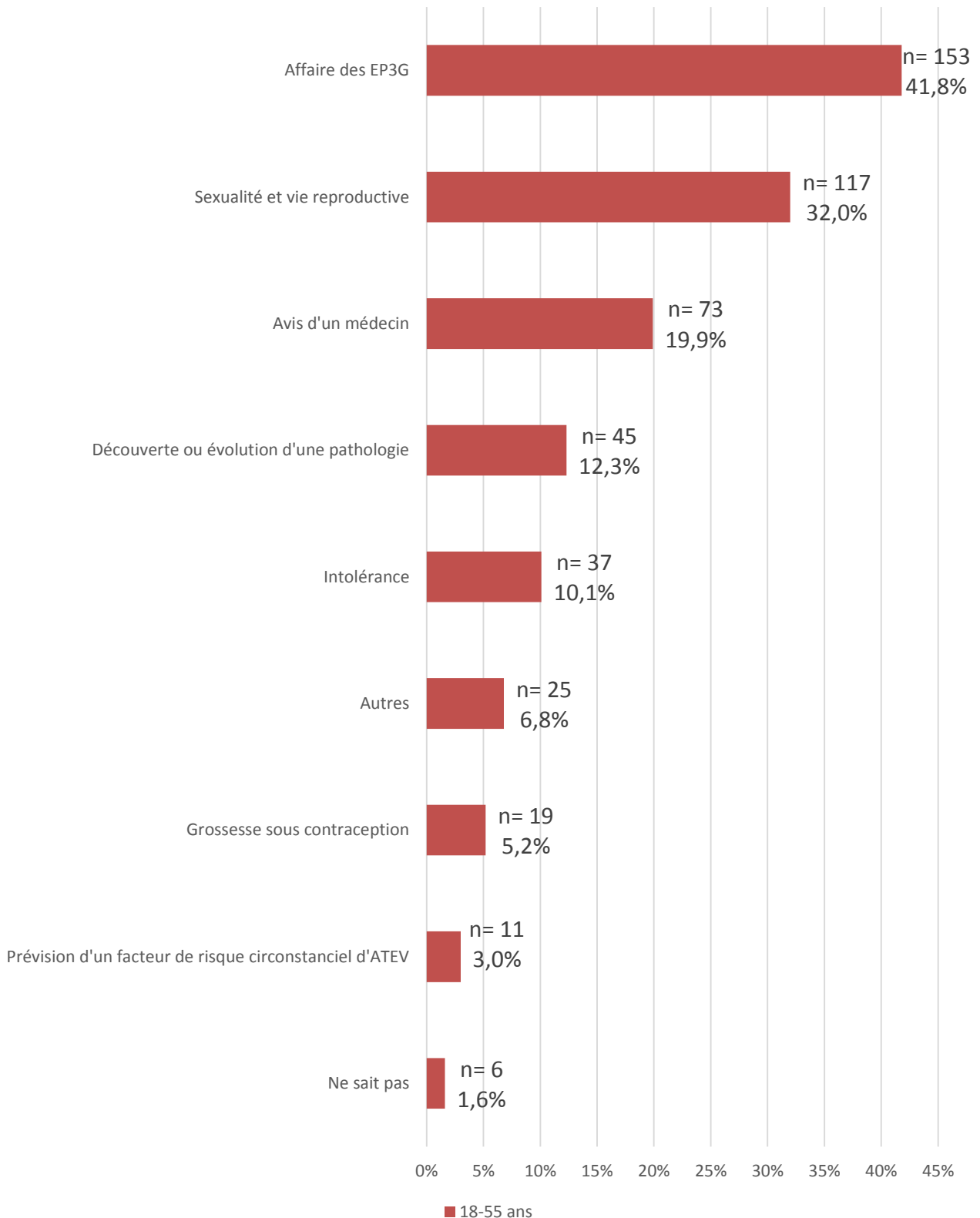
## Raisons invoquées pour le changement ou la suspension de contraception

Les raisons que les femmes invoquaient pour expliquer le changement ou la suspension de leur méthode de contraception en 2013 sont exposées sur la figure 7. La figure 8 détaille ces résultats selon les tranches d'âge de la population.

Onze sujets étaient inclus dans le regroupement « raisons liées à la sexualité et la vie reproductive » au motif qu'ils faisaient mention dans la zone de texte libre (« autre ») de raisons liés aux suites de couche. Ils représentaient la totalité des sujets inclus dans ce regroupement en raison de leur réponse à l'item « autre ».

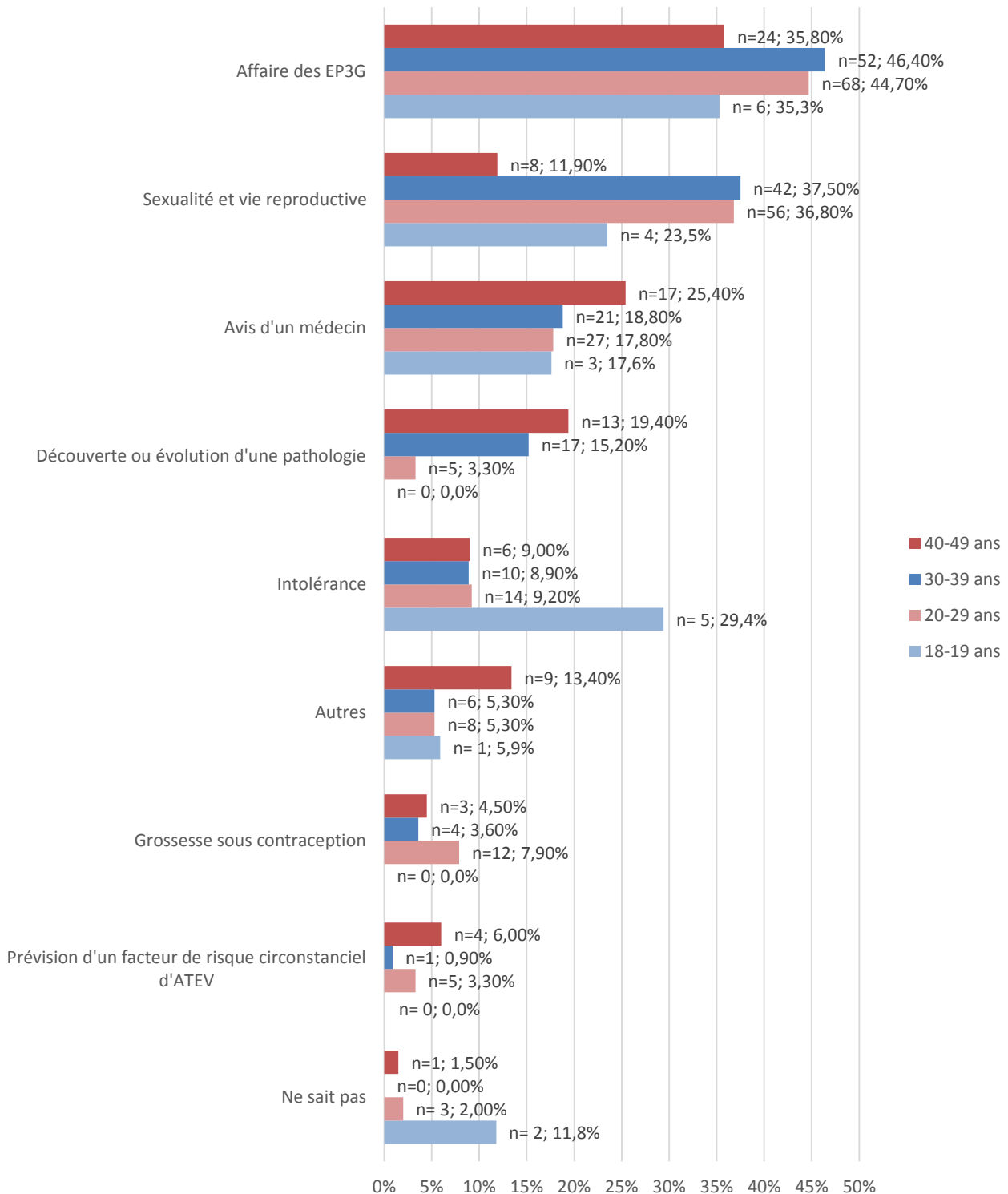
Selon les résultats issus de la question 7) de l'auto-questionnaire, 145 femmes sur 299 estimaient que l'affaire des estroprogestatifs de dernières générations avait influencé la décision du changement de contraception. Le niveau de cette influence tel qu'il était estimé par ces femmes, est exposé sur la figure 9.

## Raisons invoquées pour le changement ou la suspension de contraception



*Figure 7: résultats obtenus à partir des réponses des 366 sujets ayant répondu à la question 2). La question était à choix multiples, les sujets pouvaient répondre à plusieurs items à la fois. Pour ces résultats, l'échantillon de sujets est exclusivement constitué de patientes ayant déclaré avoir pris connaissance de l'affaire, et changé ou suspendu leur méthode de contraception. Le détail des réponses à chaque item de la question est disponible en annexe 4. ATEV: Accident Thrombo-Embolique Veineux.*

## Raisons invoquées pour le changement ou la suspension de contraception



**Figure 8:** résultats obtenus à partir des réponses des 366 sujets ayant répondu à la question 2). La question était à choix multiples, les sujets pouvaient répondre à plusieurs items à la fois. Pour ces résultats, l'échantillon de sujets est exclusivement constitué de patientes ayant déclaré avoir pris connaissance de l'affaire, et changé ou suspendu leur méthode de contraception. Dans la tranche 50-55 ans, seuls 3 sujets ont été amenés à renseigner cette question. Cette tranche d'âge n'a donc pas été incluse dans cette figure pour des raisons de lisibilité. Le détail des réponses à chaque item de la question, et pour toutes les tranches d'âge, est disponible en annexe 5. ATEV: Accident Thrombo-Embolique Veineux.

Les raisons invoquées pour le changement chez les différents profils de report sélectionnés ont été comparées avec l'ensemble des autres profils de report. Le tableau 4 montre les résultats spécifiques à deux raisons: l'avis du médecin et l'affaire des estroprogestatifs de dernières générations ; le tableau 5 porte sur les résultats du motif « sexualité et vie reproductive ».

### Niveau d'influence ressentie de l'affaire sur la décision de changement de contraception

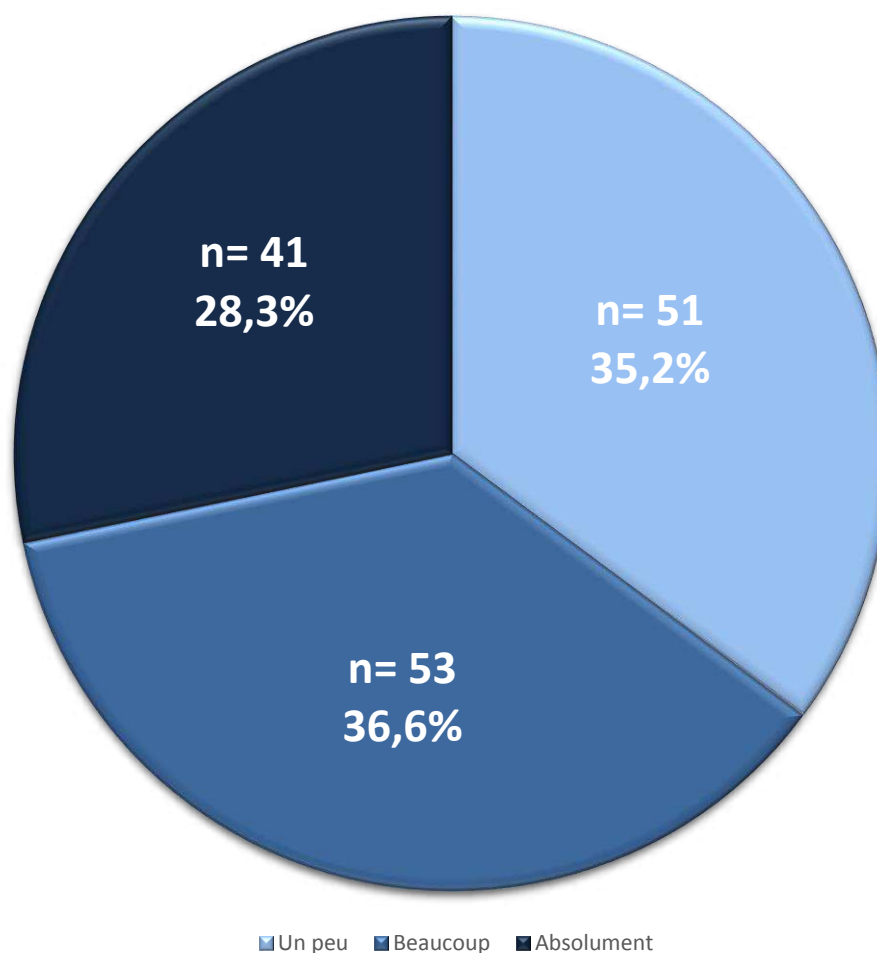


Figure 9: résultats obtenus à partir des réponses des 145 sujets ayant répondu à la question 7 qu'ils étaient « un peu », « beaucoup » ou « absolument » influencés.

Le tableau 6 détaille la proportion des réponses à l'item « avis du médecin » de la question 2) en fonction des autres raisons invoquées pour expliquer le changement de contraception.



Profils de report	Affaire des estroprogestatifs				p-value	Avis du médecin				p-value
	Oui	Non	NSP	total		Oui	Non	NSP	total	
CO vers pas de CM	33 45.8%	39 54.2%	0 0.0%	72 100.0%	0.80	8 11.1%	64 88.9%	0 0.0%	72 100.0%	0.04
Autres profils	117 41.5%	162 57.5%	3 1.1%	282 100.0%		64 22.7%	212 75.2%	6 2.1%	282 100.0%	
CO vers CNO	35 67.3%	17 32.7%	0 0.0%	52 100.0%	0.001	15 28.9%	37 71.2%	0 0.0%	52 100.0%	0.20
Autres profils	115 38.1%	184 60.9%	3 1.0%	302 100.0%		57 18.9%	239 79.1%	6 2.0%	302 100.0%	
CO EP3G/EP4G vers pas de CM	14 51.9%	13 48.1%	0 0.0%	27 100.0%	0.47	3 11.1%	24 88.9%	0 0.0%	27 100.0%	0.58
Autres profils	137 41.3%	192 57.8%	3 0.9%	332 100.0%		69 20.8%	257 77.4%	6 1.8%	332 100.0%	
CO EP3G/EP4G vers EP1G/EP2G	25 73.5%	8 23.5%	1 2.9%	34 100.0%	0.0005	15 44.1%	17 50.0%	2 5.9%	34 100.0%	0.0005
Autres profils	126 38.9%	196 60.5%	2 0.6%	324 100.0%		56 17.3%	264 81.5%	4 1.2%	324 100.0%	
Contraception vers pas de CM	38 39.6%	58 60.4%	0 0.0%	96 100.0%	0.51	11 11.5%	84 87.5%	1 1.0%	96 100.0%	0.02
Autres profils	112 43.4%	143 55.4%	3 1.2%	258 100.0%		61 23.6%	192 74.4%	5 1.9%	258 100.0%	
Hormonal vers non hormonal	17 65.4%	9 34.6%	0 0.0%	26 100.0%	0.05	7 26.9%	19 73.1%	0 0.0%	26 100.0%	0.65
Autres profils	134 40.6%	193 58.5%	3 0.9%	330 100.0%		65 19.7%	259 78.5%	6 1.8%	330 100.0%	

Tableau 4: Parmi les raisons évoquées pour le changement de contraception à la question 2), les réponses aux items concernant l'avis du médecin et l'affaire des estroprogestatifs de dernières générations étaient comparées entre des profils prédéfinis. NSP signifie « ne sait pas ». CO: Contraception Orale, CNO: Contraception Non Orale, CM: Contraception Médicale.

Profils de report	Sexualité et vie reproductive			
	Oui	Non	Total	p-value
CO vers pas de CM	39 54.2%	33 45.8%	72 100.0%	<0.0001
Autres profils	60 21.3%	222 78.7%	282 100.0%	
CO vers CNO	7 13.5%	45 86.5%	52 100.0%	0.01
Autres profils	91 30.1%	211 69.9%	302 100.0%	
CO EP3G/EP4G vers pas de CM	15 55.6%	12 44.4%	27 100.0%	0.0029
Autres profils	87 26.2%	245 73.8%	332 100.0%	
CO EP3G/EP4G vers EP1G/EP2G	6 17.6%	28 82.3%	34 100.0%	0.17
Autres profils	95 29.3%	229 70.7%	324 100.0%	
Contraception vers pas de CM	50 52.1%	46 47.9%	96 100.0%	<0.0001
Autres profils	49 19.0%	209 81.0%	258 100.0%	
Hormonal vers non hormonal	3 11.5%	23 88.5%	26 100.0%	0.07
Autres profils	96 29.1%	234 70.9%	330 100.0%	

Tableau 5: Parmi les raisons évoquées pour le changement de contraception à la question 2), les réponses du regroupement « sexualité et vie reproductive » étaient comparées entre des profils prédéfinis.

Raison invoquée pour le changement	Avis du médecin		
	Oui	Non	Total
Affaire des estroprogestatifs	34 22.2%	119 77.8%	153 100.0%
Sexualité et vie reproductive	2 1.7%	113 98.3%	115 100.0%
Découverte ou évolution d'une pathologie	7 15.6%	38 84.4%	45 100.0%
Intolérance	4 10.5%	34 89.5%	38 100.0%
Autres	1 4.0%	24 96.0%	25 100.0%
Grossesse sous contraception	0 0.0%	19 100.0%	19 100.0%
Prévision d'un facteur de risque circonstanciel d'ATEV	4 36.3%	7 63.7%	11 100.0%

Tableau 6: Proportion des réponses à l'item « avis du médecin » de la question 2), en fonction des autres raisons invoquées pour expliquer le changement de contraception. ATEV: Accident Thrombo-Embolique Veineux.

La question 6) de l'auto-questionnaire proposait aux patientes d'évaluer les conséquences de l'affaire sur leur mode de vie, au-delà d'éventuelles modifications de méthode contraceptive. La figure 10 montre le taux de réponses aux différents items de cette question.

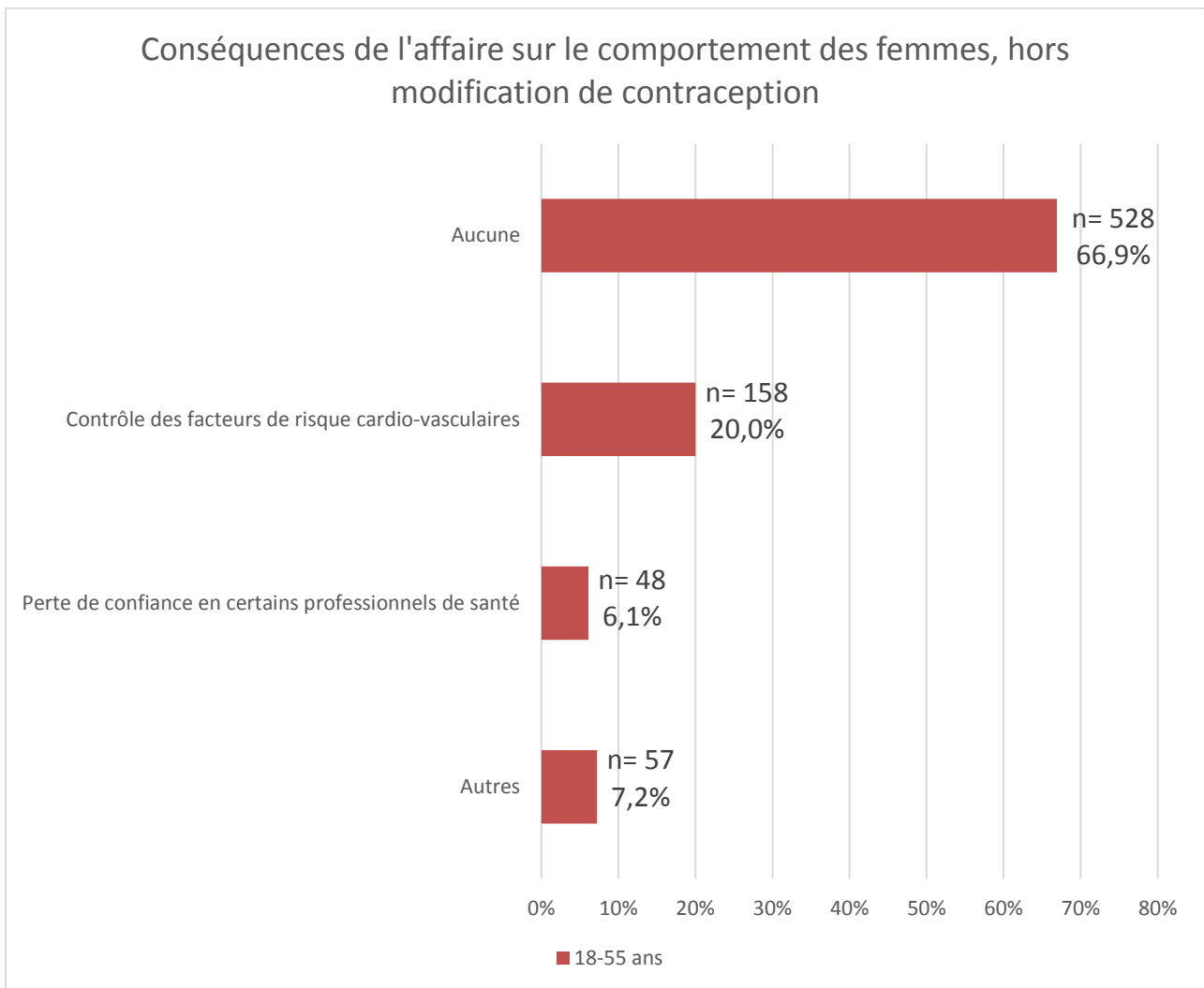


Figure 10: résultats obtenus à partir des réponses des 789 sujets ayant répondu à la question 6. La question était à choix multiples, les sujets pouvaient répondre à plusieurs items à la fois. Pour ces résultats, l'échantillon de sujets est exclusivement constitué de patientes ayant déclaré avoir pris connaissance de l'affaire. Le détail des réponses à chaque item de la question est disponible en annexe 6.

## Evolution du recours aux différentes méthodes contraceptives entre 2012 et 2013

Les résultats aux questions 3) et 9) ont permis de dresser le tableau 7, décrivant les taux d'utilisation respectifs des différentes méthodes contraceptives en fin d'année 2012, et en fin d'année 2013. Le tableau 8 expose les recours aux différents contraceptifs en 2013 chez les patientes qui utilisaient un EP3G ou EP4G oral en 2012.

<b><i>Méthode de Contraception</i></b>	<b>Effectif 2012</b>	<b>Pourcentage 2012</b>	<b>Effectif 2013</b>	<b>Pourcentage 2013</b>
<i>Aucun moyen</i>	141	14.8%	235	24.6%
<i>Orale EP3G et EP4G</i>	189	19.8%	88	9.2%
<i>Orale EP1G et EP2G</i>	231	24.2%	235	24.6%
<i>Orale</i>	505	52.8%	399	41.8%
<i>Non orale</i>	309	32.3%	318	33.3%
<i>Orale EP</i>	420	43.9%	323	33.9%
<i>Orale non EP</i>	57	6.0%	60	6.3%
<i>DIU</i>	205	21.4%	214	22.4%
<i>Hormonale non orale</i>	142	14.8%	149	15.6%
<i>Hormonale</i>	645	67.5%	547	57.3%
<i>Non hormonale</i>	145	15.2%	155	16.2%

*Tableau 7: Résultats obtenus à partir des réponses aux questions 3) et 9) qui portent sur la méthode de contraception utilisée fin 2012 et au moment de l'étude. Pour les patientes ayant répondu « non » ou « je ne sais pas » à la question 1) portant sur un éventuel changement de contraception en 2013, les données de 2012 étaient considérées comme identiques aux données de 2013 renseignées à la question 9). Les résultats portent sur 956 patientes en 2012, et 954 en 2013. Les résultats détaillés sont disponibles en annexe 7.*

<b><i>Méthode de Contraception</i></b>	<b>Effectif 2013</b>	<b>Pourcentage 2013</b>
<i>Aucun moyen</i>	36	19.6%
<i>Orale EP3G et EP4G</i>	81	44.0%
<i>Orale EP1G et EP2G</i>	40	21.7%
<i>Orale</i>	125	67.9%
<i>Non orale</i>	26	14.1%
<i>Orale EP</i>	121	65.8%
<i>Orale non EP</i>	3	1.6%
<i>DIU</i>	10	5.4%
<i>Hormonale non orale</i>	8	4.3%
<i>Hormonale</i>	133	72.3%
<i>Non hormonale</i>	14	7.6%

**Tableau 8:** Méthodes contraceptives employées en 2013 par les patientes qui utilisaient un EP3G ou EP4G oral en 2012. Résultats obtenus à partir des réponses aux questions 3 et 9 qui portent sur la méthode de contraception utilisée fin 2012 et au moment de l'étude. Pour les patientes ayant répondu « non » ou « je ne sais pas » à la question 1) portant sur un éventuel changement de contraception en 2013, les données de 2012 étaient considérées comme identiques aux données de 2013 renseignées à la question 9). Les résultats portent sur 184 patientes. Les résultats détaillés sont disponibles en annexe 8.

## **DISCUSSION**

### **L'exposition à la controverse**

Bien qu'attendue, l'importance du niveau d'exposition aux débats médiatiques était frappante: 86.5% des femmes déclaraient avoir pris connaissance de l'affaire. Ce constat laisse entrevoir la pénétrance dans le public d'une crise médiatique touchant au domaine de la santé. Rappelons que seules 19.8% des femmes interrogées étaient directement concernées par les débats et recommandations.

Le niveau d'exposition à la controverse augmentait avec l'âge, 16.5% séparant les 18-19 ans des 50-55 ans, ces dernières pouvant plus volontiers faire la cible des médias généralistes.

38.5% des patientes déclaraient avoir réalisé une modification dans leur méthode contraceptive en 2013, liée ou non à la controverse. Il est marquant de constater que chez ces femmes, lorsqu'elles confirmaient avoir pris connaissance de l'affaire, 40.1% d'entre-elles affirmaient avoir mené cette démarche sans ou contre l'avis d'un médecin. Cette proportion chutait à 18.2% chez celles qui n'en avaient pas entendu parler. Ainsi, l'exposition à la déferlante médiatique aurait-elle en partie éloigné ces femmes de la relation médecin-patient ? Toutefois, et étant donnée la large prise de connaissance du sujet par les patientes, l'échantillon de personnes « non exposées » était relativement restreint. Ce faible volume pourrait être susceptible de déformer les résultats statistiques. Pour cette même raison, il est difficile d'interpréter le plus important recours au professionnel des 18-19 ans.

Les 20-29 ans, principales utilisatrices de contraceptifs oraux et les plus exposées à l'affaire, déclarent plus que toutes les autres avoir pris leur décision sans ou contre le médecin (43.0%).

## **Les raisons invoquées pour la modification de méthode contraceptive**

La médiatisation du sur-risque vasculaire des estroprogestatifs de dernières générations n'était pas plus évoquée chez les femmes ayant suspendu toute méthode contraceptive médicale que chez les autres patientes déclarant un changement. 52.1% d'entre-elles indiquaient que ce choix était au moins en partie le fait d'un changement dans leur sexualité ou vie reproductive, quand seules 19.0% l'affirmaient chez les autres profils de report.

Dans les représentations des sujets de l'étude, l'affaire des estroprogestatifs entrait dans les motifs d'un changement de contraception chez 41.8% d'entre eux, tandis que l'avis d'un médecin représentait 19.9% des raisons évoquées. La controverse était plus volontiers évoquée par les 20-39 ans, premières consommatrices de contraception orale en 2010 selon *Fecond.*(29)

De nombreux motifs de changement impliquent souvent la participation d'un professionnel de santé à un point donné du parcours de la patiente. C'est le cas dans la découverte ou l'évolution d'une pathologie, et *a fortiori* lors d'une grossesse non désirée. Hors les résultats ont montré comment les patientes ne validaient que très rarement l'item « l'avis d'un médecin » lorsqu'elles invoquaient des raisons qui sous-tendent souvent le recours à un professionnel. Ce constat permet d'approcher les représentations de cette population vis-à-vis du rôle du soignant dans la prise de décision. Si nombreuses sont les femmes qui mettent en avant une raison liée à la santé, parfois à la pathologie, seules 19.9% reconnaissent le rôle joué par le médecin. La référence à l'avis du médecin augmentait progressivement avec l'âge, Ainsi on relevait un écart de 7.80% entre les 18-19 ans (17.6%) et les 40-49 ans (25.4%), pouvant traduire un investissement progressif de la relation-malade au fil de l'âge.

Si, tel que nous l'avons décrit, les 20-29 ans étaient les premières à déclarer avoir pris leur décision sans ou contre le médecin, rappelons qu'il s'agit des sujets évoquant le plus des motifs liés à la sexualité et la vie reproductive avec les 30-39 ans. Culturellement, ceux-ci sont susceptibles d'être perçus comme éloignés du champ médical, et de fait ne nécessitant pas de consultation dédiée.

Néanmoins, chez les 20-29 ans, l'affaire des estroprogestatifs était en tête des raisons de changements de méthode (44.7%), et de manière plus importante que dans les autres tranches d'âge.

L'affaire des estroprogestatifs de dernières générations était significativement plus évoquée chez les femmes délaissant une contraception orale pour en adopter une d'un autre type.

C'était également le cas dans le profil de report concerné par les recommandations (EP3G/EP4G vers EP1G/EP2G). Ces patientes paraissaient davantage influencées par le débat médiatique (73.5%) et également, mais dans une moindre mesure, par les conseils d'un médecin (44.1%). Au sein des autres profils de report, ces motifs étaient évoqués respectivement chez 38.9% et 17.3% des femmes.

On retrouve néanmoins dans ce travail un biais ayant pu former un effet de halo lors du renseignement de l'auto-questionnaire par les sujets. En effet, par souci d'accessibilité, et donc de vulgarisation, ce sont les termes « scandale de la pilule de 2013 » qui représentaient dans le questionnaire les débats médiatiques autour des estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Ce choix avait pour but de permettre une identification claire de la thématique. Nous souhaitons éviter de négliger, par exemple, une frange de la population exposée aux débats médiatiques, mais qui ne retrouverait pas dans le questionnaire les termes par lesquels il a souvent été fait référence à cette affaire dans les médias de masse.

Une étude réalisée par C. Ferrigno et C. Calvet-Montredon entre mai et juillet 2013 chez 245 femmes ayant entre 15 et 49 ans, montrait une influence de l'affaire, ressentie par les femmes ayant changé de contraception, très proche de celle de notre travail (48.70%, n= 30).(102) Cette étude reposait sur des auto-questionnaires mis à disposition des femmes. La mention faisant référence à la controverse était « *la médiatisation des effets indésirables de la pilule (accidents vasculaires tel que la phlébite, l'attaque cérébrale) diffusé à la TV depuis décembre 2012* ».



## **Evolution du recours aux différentes méthodes contraceptives**

Un constat très net s'impose: le recul de 11.0% de la contraception orale entre 2012 et 2013. Il est quasiment superposable à celui des estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations oraux (10.6%). En revanche, les estroprogestatifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations oraux stagnent: leur hausse est de 0.4%.

Les résultats d'un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publié en février 2014 (55) faisaient état d'un net recul des EP3G et EP4G (45% entre janvier et décembre 2013), mal comblé par une augmentation moins franche des EP1G et EP2G, de l'ordre de 30%. Si les données issues de notre étude s'accordent avec cette chute des ventes d'EP de dernières générations, nous n'avons pas retrouvé cette hausse du recours aux EP1G et EP2G, mais plutôt une stagnation de leur utilisation.

Au début de l'année 2013, des équipes issues de l'INSERM et l'INED ont mené une enquête téléphonique auprès de 4 453 femmes et 1 587 hommes au début de l'année 2013. (31) L'étude *Fecond* 2013 rapporte des conclusions tout à fait proches des nôtres, en particulier concernant la désaffection des méthodes orales (50 % à 41 % entre 2010 et 2013). De la même manière, dans les résultats de *Fecond* 2013, les EP3G et EP4G accusent un recul de 9% depuis 2010, date de la première enquête *Fecond*. *Fecond* 2013 met en évidence une stagnation du recours aux EP1G et EP2G (2010:22%, 2013:23 %) du même ordre que celle retrouvée dans nos résultats, contrastant avec l'augmentation des ventes de 30% décrite par l'ANSM.

Cette proximité de résultats avec cette enquête d'envergure nationale semble valider la représentativité de notre échantillon. Notre étude examinant plus particulièrement l'évolution du recours aux différentes méthodes entre 2012 et 2013, il nous apparait que cette sensible modification du modèle contraceptif français a été relativement brutale. De ce fait, on peut percevoir une nette influence de la controverse sur celle-ci.

Notre étude a retrouvé une augmentation de 9.8% des patientes ne bénéficiant d'aucune contraception médicale.

En revanche, l'enquête *Fecond* 2013 ne retrouve pas de désaffection pour la contraception d'une manière générale, ce qui constitue la principale différence de résultats entre cette étude et notre travail. En premier lieu, dans le cadre de notre enquête, il n'a pas été fait de distinction entre les personnes susceptibles d'avoir un enfant et le souhaitant et celles ne le souhaitaient pas. Selon l'étude *Fecond* 2013, celles-ci représentent 75% de la population étudiée.

Par ailleurs, le regroupement « aucune méthode », employé dans l'étude *Fecond* 2013, n'intègre pas les méthodes dites « naturelles ». Nous avons préféré un regroupement de ces dernières avec l'absence totale de méthode contraceptive pour former un groupe « aucune contraception médicale ». Dans l'enquête *Fecond* 2013, ces méthodes « naturelles » sont assimilées aux méthodes locales (spermicides, cape cervicale, diaphragme). L'ensemble forme un groupe appelé « autres méthodes », auxquelles le recours a augmenté de 3% depuis 2010.

Dans nos résultats, les patientes immédiatement concernés par les débats, utilisant un EP3G et EP4G oral, ont changé ou suspendu leur contraception en 2013 pour 66,0% d'entre elles. 21.7% l'ont fait dans le sens des recommandations de l'ANSM et ont adopté un EP1G ou EP2G oral. Cependant, 19.6% de ces femmes ont arrêté toute contraception, et 14.1% ont choisi une méthode non orale, le plus souvent un dispositif intra-utérin (dans un tiers des cas environ).

## **Conséquences hors changements de méthode contraceptive**

Environ deux tiers des femmes exprimaient l'absence d'un impact quelconque de la controverse sur leur comportement, au-delà de toute modification de méthode contraceptive.

Une patiente sur cinq estimait que l'affaire avait pu la pousser à contrôler davantage certains facteurs de risque cardio-vasculaires liés à son mode de vie.

Par ailleurs 6.1% témoignaient d'une perte de confiance en certains professionnels de santé. Il paraît néanmoins difficile de dater cette défiance. S'agit-il de personnes dont le scepticisme envers le monde de la santé précédait ces débats médiatiques? Ou au contraire d'individus doutant des professionnels depuis la seule affaire, comme le mentionne l'intitulé de la question ? Persiste que chez les femmes interrogées, une petite proportion exprime une modification de comportement à l'égard des professionnels de santé, du fait de la controverse. Et l'on a pu voir chez ces femmes comment l'aspect le plus médiatique de l'affaire occupait le champ des représentations, quand le rôle du médecin apparaissait au second plan.

## **CONCLUSION**

Il a été exposé dans quelle mesure l'affaire avait un socle multifactoriel. Les **médias maintes fois accusés** d'avoir contribué à **embraser les esprits**, ont pour autant **su recentrer l'attention de tous sur des problèmes de fond**, dont la gestion par les autorités sanitaires françaises a montré des signes de défaillance. Certaines **recommandations d'instances sont restées lettres mortes** des années durant et continuent de l'être pour certaines.

En substance, ce travail a permis d'établir que les **responsabilités des laboratoires pharmaceutiques, des prescripteurs, des autorités sanitaires nationales**, pouvaient être engagées **dans la mise en place des conditions favorables** à l'émergence de cette affaire.

En revanche, **ni industriels, ni instances de santé, ne semblent pouvoir être mis en cause quant à la montée en puissance de la crise** ; les premiers ayant fait preuve d'un relatif absentéisme médiatique durant les événements ; les seconds de réactivité et de promptitude à la mise en place des mesures d'information du public et des prescripteurs. Cependant, la décision de déremboursement, et non de retrait du marché des produits intéressés, a fait l'objet de polémiques.

La population féminine en âge de procréer a été **largement exposée** à la controverse. Nos travaux ont permis de mettre en évidence comment les patientes ayant changé ou suspendu leur contraception au cours de l'année 2013 plaçaient **l'affaire des estroprogestatifs au premier rang** des facteurs ayant influencé leur décision. Bien qu'un motif médical ait été fréquemment invoqué, une femme sur cinq seulement estimait que l'avis de son médecin avait clairement contribué à son choix. Plus surprenant, les **femmes ayant pris connaissance des débats** affirmaient plus volontiers que les autres avoir **pris leur décision sans ou contre l'avis du prescripteur**. L'influence des médias empiéterait-elle sur l'indispensable relation médecin-patient ? Rappelons combien cette dernière demeure fondamentale à la qualité d'une prise en charge au long cours.

Demeure une plage désolée sur laquelle chaque scandale sanitaire vient s'échouer: celle de la pharmacovigilance. **L'impressionnante sous-notification des effets indésirables des produits de santé en France a été remise en exergue par cette affaire** ; et outre la nécessité flagrante, encore rappelée en janvier par la Ministre de la Santé, de **simplifier le système de pharmacovigilance français**, c'est bien, semble-t-il, avec la mise au point d'une formation et d'une responsabilisation dignes de ce nom de l'ensemble des professionnels de santé et des patients que la veille sanitaire du pays s'améliorera.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Peretti-Watel P. La société du risque. La Découverte. 2001.
2. Beck U. Risk Society, Towards a New Modernity. Londres; 1992.
3. Perez M. Les crises du médicament. Les Tribunes de la santé. 2008;20(3):57.
4. Flaysakier J-D. Santé publique et responsabilité des médias. Hermès (Paris 1988), 1997, 21, fascicule thématique« Sciences et médias » [Internet]. 1997 [cité 12 avr 2014]; Disponible sur: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/15048>
5. PLOS Medicine: What Are the Roles and Responsibilities of the Media in Disseminating Health Information? [Internet]. [cité 3 déc 2013]. Disponible sur: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0020215>
6. Krémer P, Cabut S, Santi P. Le Monde.fr : Alerte sur la pilule de 3e et 4e génération [Internet]. [cité 9 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.lemonde.fr/cgi-bin/ACHATS/ARCHIVES/archives.cgi?ID=aebbebda7b30e6c30115a56fc438ac7ece930d3ec23c0a1b>
7. GOMPEL A. La contraception estroprogestative remise en cause ? LA PRESSE MEDICALE. 2013;42(3):249-252.
8. Enovid: The First Hormonal Birth Control Pill | The Embryo Project Encyclopedia [Internet]. [cité 12 mai 2014]. Disponible sur: <http://embryo.asu.edu/pages/enovid-first-hormonal-birth-control-pill>
9. La pilule, plusieurs pères présumés et deux mères méconnues [Internet]. Le Monde.fr. [cité 8 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/archives/article/2013/11/26/la-pilule-plusieurs-peres-presumes-et-deux-meres-meconnues\\_3520628\\_1819218.html](http://www.lemonde.fr/archives/article/2013/11/26/la-pilule-plusieurs-peres-presumes-et-deux-meres-meconnues_3520628_1819218.html)
10. Jordan W. Pulmonary Embolism. Lancet. 1961;ii:1146-1147.
11. Jick H, Dinan B, Herman R, Rothman K. Myocardial infarction and other vascular diseases in young women. Role of estrogens and other factors. JAMA. 1978;240(23):2548-52.
12. Mann J, Innman W. Oral contraceptive and death from myocardial infarction. BMJ. 1975;2(5965):245-8.
13. Petitti D, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol. 1978;108(6):480-5.
14. GERSTMAN B, PIPER J, FREIMAN J, et coll. Oral contraceptive estrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thrombo-embolism. Int J Epidemiol. 1990;19:931-936.
15. Meade T, Greenberg G, Thompson S. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30- microgram oestrogen preparations. BMJ. 1980;280(6224):1157-61.
16. Pilules de 3ème et 4ème générations (contraceptifs oraux combinés) - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) [Internet]. [cité 2 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/pilules-de-3eme-et-4eme-generation-contraceptif-oraux-combines.html>

17. Jamin C (analytic). Contraception estroprogestative et pathologies cardio-vasculaires : la fin d'une polémique sur la troisième génération (French). *Contraception, fertilité, sexualité* (1991). cover date 1998;26(5):331-337.
18. Guengerich F. Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene. *Chem Res Toxicol.* 1990;3(4):363-71.
19. Back D, Houlgrave R, Tjia J, Ward S, Orme M. Effect of the progestogens, gestodene, 3-keto desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxydation of ethinyloestradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;38(2):219-25.
20. Madden S, Back D. Metabolism of norgestimate by human gastrointestinal mucosa and liver microsomes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;38(2):219-25.
21. Basdevant A. Steroids and lipid metabolism: mechanism of action. *Int J Fertility.* 1992;37(Suppl 2):93-7.
22. Quelles sont les informations mises à disposition des femmes et des professionnels de santé sur le risque thromboembolique des pilules estroprogestatives de 3ème et 4ème générations ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-informations-mises-a-disposition-des-femmes-et-des-professionnels-de-sante-sur-le-risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-de-3eme-et-4eme-generations/\(offset\)/3#paragraph\\_47675](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-informations-mises-a-disposition-des-femmes-et-des-professionnels-de-sante-sur-le-risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-de-3eme-et-4eme-generations/(offset)/3#paragraph_47675)
23. Quelles ont été les principales étapes de la ré-évaluation des pilules estroprogestatives ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/(offset)/2)
24. The Netherlands. PhWP Assessment reports. 2009 2011.
25. PhWP Summary Assessment report May 2011; Lines to take EMA. 2011 oct.
26. Zoungrana A-L, Jolliet P (Directeur de these / A (for a thesis or dissertation)). La survenue des accidents thrombotiques chez la femme en âge de procréer, sous contraception hormonale orale (French). Université de Nantes; 2013.
27. ANSM. DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION - 24c4c68d86e70e6ba6ade813d8453323.pdf [Internet]. 2014 [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/24c4c68d86e70e6ba6ade813d8453323.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/24c4c68d86e70e6ba6ade813d8453323.pdf)
28. Annexes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mars 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Annexes/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Annexes/(offset)/7)
29. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C, l'équipe de l'enquête Fécond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population & Sociétés* [Internet]. sept 2012 [cité 9 janv 2014]; Disponible sur: [http://www.ined.fr/fichier/t\\_publication/1606/publi\\_pdf1\\_pesa492.pdf](http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1606/publi_pdf1_pesa492.pdf)
30. Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux estroprogestatifs: préférez les « pilules » de 1re ou 2e génération [Internet]. 2012 [cité 7 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis\\_oraux\\_3\\_g\\_fiche\\_bum.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf)
31. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C, l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *Population et sociétés.* mai 2014;(511).
32. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et coll. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 346:1593-1596.
33. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et coll. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-lethal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagens components. *Lancet.* 1995;346:1582-1588.

34. WHO. Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effects of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thrombo-embolic disease. *Lancet*. 1995;346:1582-1588.
35. Hope S. Third generation oral contraceptives. *Br Med J*. 1996;312:576.
36. Child TJ, Rees M, MacKenzie IZ. Pregnancy terminations after oral contraception scare. *Lancet*. 1996;347:1260-1261.
37. Michaels MA [b1] (analytic), Norpoth T (analytic). Health policy and third-generation oral contraceptives (English). *Human reproduction (Oxford Print)*. cover date 1996;11(4):691-692.
38. Cohen J. Epidemiological disasters. *Hum Reprod*. 4 janv 1996;11(4):689-690.
39. Leader A [b1] (analytic). The public warnings on cardiovascular disease and third-generation oral contraceptives were not justified (English). *Human reproduction (Oxford Print)*. cover date 1996;11(4):692-693.
40. Les industriels appellent au « retour à la confiance » dans le médicament. Agence France Presse. 31 janv 2013;
41. Touraine M, Laude A (Directeur de these / A (for a thesis or dissertation)), Paubel P (Directeur de these / A (for a thesis or dissertation)), Peigne J (Directeur de these / A (for a thesis or dissertation)). *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011 (French)*. Editions de santé, Paris; 2012.
42. CHAUVEAU S. Médicament et société en France au 20e siècle. *Vingtième siècle Revue d'histoire*. 2002;(73):169-185.
43. Piquet et al. Prescription médicamenteuse: les attentes des patients. *Med Hyg*. 2000;(58):814-7.
44. HAS. Fiche technique: Poids économique des SMRi. [Internet]. [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/definition\\_smr.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/definition_smr.pdf)
45. Commission de la transparence. Réévaluation des contraceptifs oraux de troisième génération [Internet]. HAS; 2012 [cité 7 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe\\_reevaluation\\_c3g.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf)
46. Contraceptifs oraux estroprogestatifs et risque de thrombose veineuse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mars 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-et-risque-de-thrombose-veineuse-Point-d-information>
47. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mars 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information>
48. Fréour P. Pilule de 3e génération : première plainte pénale. *Le Figaro*. 15 déc 2012;
49. Quelles sont les actions mises en place par l'ANSM pour limiter le risque thromboembolique lié aux pilules estroprogestatives ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-limiter-le-risque-thromboembolique-lie-aux-pilules-estroprogestatives/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-limiter-le-risque-thromboembolique-lie-aux-pilules-estroprogestatives/(offset)/6)
50. Serfaty D. *La contraception*. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011.
51. Aubin C, Jourdain Menninger D, Chambaud L. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesse suite à la loi du 4 juillet 2001. *Inspection générale des affaires sociales*; 2009.
52. HAS. Note de cadrage-Mise à disposition à l'avance de la contraception d'urgence. 2011.



53. ANSM. Compte-rendu du Groupe de Travail ANSM du 16 avril 2012 sur les COC. 2012.
54. Pilule : enquête sur ces médecins liés aux laboratoires [Internet]. Le Monde.fr. [cité 14 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/01/10/pilule-enquete-sur-ces-medecins-lies-aux-laboratoires\\_1814864\\_3224.html](http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/01/10/pilule-enquete-sur-ces-medecins-lies-aux-laboratoires_1814864_3224.html)
55. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013 . ANSM; 2014.
56. Bégau B, Costagliola D. Rapport SUR LA SURVEILLANCE ET LA PROMOTION DU BON USAGE DU MEDICAMENT EN FRANCE. 2013 sept.
57. Stroka D. Pilule: Marion Larat, un combat « pour les autres victimes ». Agence France Presse. 14 févr 2013;
58. Larat M. La pilule est amère. Stock; 2013. 63 p.
59. Krémer P. Bons pour le service... civique ! [Internet]. Une Année en France. [cité 9 janv 2014]. Disponible sur: <http://crise.blog.lemonde.fr/2012/10/30/bons-pour-le-service-civique/>
60. Bontemps V. Une femme impute son handicap à sa pilule et attaque Bayer. Agence France Presse. 14 déc 2012;
61. Qui sommes-nous ? | Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/association>
62. Recours en justice | Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/possibilites-de-recours>
63. Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/>
64. Juillet A-C, Voyer L. Faut-il renoncer aux nouvelles pilules? Le Parisien. 17 déc 2012;
65. Gérard M. Me Jean-Christophe Coubris, robe noire des scandales sanitaires [Internet]. Le Monde.fr. 2013 [cité 10 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/12/19/me-jean-christophe-coubris-robe-noire-des-scandales-sanitaires\\_4336596\\_3224.html](http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/12/19/me-jean-christophe-coubris-robe-noire-des-scandales-sanitaires_4336596_3224.html)
66. Pilule: 80 plaintes enregistrées (source judiciaire). Agence France Presse ECOFI. 26 mars 2013;
67. Avec RTL et France 2, vous avez élu Marion Larat [Internet]. Marie Claire. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.marieclaire.fr/avec-rtl-et-france-2-vous-avez-elu-marion-larat,711971.asp>
68. Rebière C. L'invité de RTL Midi. 2013.
69. Votez Marion! RTL / Marie Claire vous proposent d'élire la femme de l'année avant le 30 janvier | Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/votez-marion-rtl-marie-claire-vous-proposent-delire-la-femme-de-lannee-avant-le-30-janvier>
70. Santi P. Pilules : les femmes se sentent mal informées [Internet]. Le Monde.fr. 2013 [cité 10 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/01/16/pilules-les-femmes-se-sentent-mal-informees\\_1817619\\_3224.html](http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/01/16/pilules-les-femmes-se-sentent-mal-informees_1817619_3224.html)
71. Le Monde.fr : Pilule de 4e génération : ce Noël que Sophie, 21 ans, a failli ne jamais fêter [Internet]. [cité 8 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.lemonde.fr/cgi-bin/ACHATS/ARCHIVES/archives.cgi?ID=5a83ab1645059062a4422be0a486026492a7e7e61926e060>
72. Laurent S, Le Louet H, Boutouyrie P. Réconcilier les Français avec leurs médicaments. Le Figaro. 4 mars 2013;
73. Perez M. La suspension de Diane 35 contestée par les experts. Le Figaro. 2 févr 2013;
74. Cessons le « pharma bashing » ! [Internet]. Le Monde.fr. [cité 8 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/02/15/cessons-le-pharma-bashing\\_1833452\\_3232.html](http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/02/15/cessons-le-pharma-bashing_1833452_3232.html)
75. Hédon B. Risque de thrombose et pilules de 3e génération: précisions du CNGOF. CNGOF; 2013.

76. Dépêche de l'AFP : 1 300 gynécologues se défendent d'être « achetés » par les laboratoires - Société Française de Gynécologie (SFG) [Internet]. [cité 8 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.sf-gynecologie.fr/actualites/actualite/10-depeche-de-l-afp-1-300-gynecologues-se-defendent-d-etre-achetes-par-les-laboratoires.html>
77. Pilule : 1 300 gynécologues se défendent d'être « achetés » par les laboratoires [Internet]. Le Monde.fr. [cité 14 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/22/pilule-1-300-gynecologues-se-defendent-d-etre-achetes-par-les-laboratoires\\_1820796\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/22/pilule-1-300-gynecologues-se-defendent-d-etre-achetes-par-les-laboratoires_1820796_1651302.html)
78. Communiqué de Presse: Pilules de 3ème et 4ème générations : Marisol Touraine réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2013.
79. EU drug agency rejects French request on birth pills. Agence France Presse;
80. Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mars 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oraux-combines-COC-et-risque-de-thrombose-veineuse-Preferer-les-pilules-de-deuxieme-generation-contenant-du-levonorgestrel-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
81. BENSADON A-C, MARIE E, MORELLE A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Inspection général des affaires sociales (IGAS) [Internet]. 2011 [cité 15 mars 2014]; Disponible sur: [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Rapport\\_sur\\_la\\_pharmacologique\\_et\\_gouvernance\\_de\\_al\\_chaine\\_du\\_medicament.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Rapport_sur_la_pharmacologique_et_gouvernance_de_al_chaine_du_medicament.pdf)
82. Le déremboursement des pilules de 3e génération avancé à fin mars [Internet]. <http://www.liberation.fr>. [cité 15 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.liberation.fr/societe/2013/01/02/le-deremboursement-des-pilules-de-troisieme-generation-avance-a-fin-mars\\_871248](http://www.liberation.fr/societe/2013/01/02/le-deremboursement-des-pilules-de-troisieme-generation-avance-a-fin-mars_871248)
83. Chabbert-Buffet N, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, et al. Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-GEHT-SFMV. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. juin 2013;42(4):309-315.
84. Ordonnance type | Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/documentation/ordonnance-type>
85. Toutes les pilules sont emboligènes | Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire [Internet]. [cité 11 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.avep-asso.org/documentation/toutes-les-pilules-sont-emboligenes>
86. Demaison A. Marion Larat a reçu un prix de « femme de l'année ». 2013.
87. Cadu C. Une pilule à redorer; Contraception. Marianne. 23 mars 2013;
88. Quelles sont les données sur le risque thromboembolique veineux? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-donnees-sur-le-risque-thromboembolique-veineux/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-donnees-sur-le-risque-thromboembolique-veineux/(offset)/4)
89. ANSM. Risque thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux combinés (COC) et évolution de leur utilisation : résultats des études de l'ANSM. 2013.
90. Afssaps. Rapport annuel 2010 [Internet]. 2011 juill p. 90. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c844ae2f30e23aeb6db56c791ad75278.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c844ae2f30e23aeb6db56c791ad75278.pdf)
91. Actualisation des données sur les contraceptifs oraux combinés (COC) - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Actualisation-des-donnees-sur-les-contraceptifs-oraux-combines-COC-Communiquer/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Actualisation-des-donnees-sur-les-contraceptifs-oraux-combines-COC-Communiquer/(language)/fre-FR)
92. DIANE 35 µg cp enr - Vidal.fr [Internet]. [cité 12 mai 2014]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/Medicament/diane\\_35-5099-composition.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/diane_35-5099-composition.htm)

93. Quelle est la situation actuelle de Diane 35 en France ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/(offset)/1)
94. Dinger, et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75:344-354.
95. Jouan A. Pilule Diane 35 : quid de la responsabilité du laboratoire ? | Actualité | LeFigaro.fr - Santé [Internet]. 2013 [cité 12 avr 2014]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/01/29/19768-pilule-diane-35-quid-responsabilite-laboratoire>
96. Cabut S, Santi P. Le « scandale Diane 35 », antiacnéique détourné en pilule [Internet]. *Le Monde.fr*. 2013 [cité 12 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/28/le-scandale-diane-35-antiacneique-detourne-en-pilule\\_1815006\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/28/le-scandale-diane-35-antiacneique-detourne-en-pilule_1815006_1651302.html)
97. Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 mai 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Procedure-de-suspension-de-l-AMM-de-Diane-35-et-de-ses-generiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
98. Quelles sont les mesures prises par l'ANSM ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-mesures-prises-par-l-ANSM/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-mesures-prises-par-l-ANSM/(offset)/6)
99. Code de la Santé Publique. CSP L.5121-12-1.
100. Pas d'augmentation des IVG avec la crise des pilules, selon l'Agence du médicament. Agence France Presse ECOFI. 5 nov 2013;
101. ANSM. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de décembre 2012 à mai 2013. [Internet]. 2013 [cité 7 juill 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/%28offset%29/1>
102. Ferrigno C, Calvet-Montredon C. Impact de la médiatisation des risques vasculaires liés à la pilule sur le choix de la contraception. Etude descriptive. [Marseille]: Aix-Marseille Université; 2013.

## **ABREVIATIONS**

AFSSAPS: AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

ANSM: AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT

ADEV: ACCIDENT THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

AVEP: ASSOCIATION DES VICTIMES D'EMBOLIE PULMONAIRE

CO: CONTRACEPTION ORALE

CM: CONTRACEPTION MEDICALE

CNO: CONTRACEPTION NON ORALE

EP: ESTROPROGESTATIF

EP1G: ESTROPROGESTATIF DE PREMIERE GENERATION

EP2G: ESTROPROGESTATIF DE DEUXIEME GENERATION

EP3G: ESTROPROGESTATIF DE TROISIEME GENERATION

EP4G: ESTROPROGESTATIF DITS DE QUATRIEME GENERATION

IVG: INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE

## ETUDE 2013 MEDICAMENT ET MEDIAS

Madame, Mademoiselle,

Ce questionnaire est totalement **ANONYME**.

Il contient en tout **9 questions** simples.

Il s'inscrit dans le cadre d'une étude de l'université de médecine d'Aix-Marseille.

L'étude cherche à mieux comprendre le lien entre les médicaments et les médias en France, en prenant pour exemple la contraception.

### ATTENTION

POUR REMPLIR CE QUESTIONNAIRE VOUS DEVEZ :

- Etre une femme
- Ne pas être ménopausée
- Avoir entre 18 et 55 ans inclus
- Habiter les Bouches-du-Rhône (13)

Si un seul de ces critères ne vous correspond pas, merci de l'entourer puis de remettre ce questionnaire sans le remplir.

**MERCI DE VOTRE CONTRIBUTION**

**1) Avez-vous changé ou suspendu votre contraception en 2013 ?**

- OUI :
- Une seule fois
  - 2 fois,  3 fois,  4 fois ou plus)
- NON (passer à la [question 5](#))
- Je ne sais plus (passer à la [question 5](#))

**2) Quels éléments vous-ont poussée à changer de contraception en 2013 ?**

**(Plusieurs choix possibles)**

- Le scandale de la pilule de 2013
- Une maladie ou un évènement de santé (dû à la pilule ou non)  
Précisez :.....
- L'avis d'un médecin
- Un changement dans ma sexualité (exemple: arrêt des rapports)
- L'envie de tomber enceinte
- Etre tombée enceinte malgré la contraception
- Je ne sais pas
- Autre (précisez:.....)



### 3) Quelle était la contraception que vous utilisiez en fin d'année 2012 ?

(Plusieurs choix possibles)

- Aucune
- Méthode naturelle (Retrait, rapports selon le moment du cycle, autres...)
- Préservatif masculin ou féminin
- Pilule : **ENTOUREZ LA MARQUE** (si générique : entourer marque de départ)

-Première génération: Triella

-Deuxième génération: Adepal, Amarance, Daily, Evanecia, Leeloo, Lovavulo, Ludeal, Minidril, Pacilia, Stediril, Trinordiol, Zikiale,

-Troisième génération: Carlin, Cilest, Cycleane, Desobel, Efezial, Effiprev, Felixita, Harmonet, Meliane, Melodia, Mercilon, Minesse, Minulet, Moneva, Perleane, Phaeva, Tri-Minulet, Triafemi, Tricilest, Varnoline,

-Une des suivantes: Belara, Cerazette, Diane 35, Microval, Qlaira

-Une des suivantes: Belanette, Convuline, Jasmine, Jasminelle, Yaz

-ne sait plus laquelle

-Autre (précisez:.....)

Un de ces dispositifs :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="radio"/> Anneau vaginal         | <input type="radio"/> Stérilet aux hormones                         |
| <input type="radio"/> Cape cervicale         | <input type="radio"/> Stérilet au cuivre                            |
| <input type="radio"/> Diaphragme             | <input type="radio"/> Une Pilule du Lendemain après les rapports    |
| <input type="radio"/> Implant (dans le bras) | <input type="radio"/> Méthode définitive: (Stérilisation, Ligature) |
| <input type="radio"/> Patch                  |   |

Je ne sais plus

Autre (précisez:.....)

**4) Avez-vous modifié ou suspendu votre contraception sans demander l'avis d'un médecin? Ou encore contre l'avis du médecin?**

OUI       Je ne sais plus

NON

**5) Avez-vous entendu parler d'un scandale médiatique autour des pilules de contraception au début 2013 ?**

OUI

NON (Passez à la [question 8](#))

**6) En 2013, est-ce que le scandale de la pilule a pu contribuer à vous faire:**

Arrêter complètement de fumer (Plusieurs choix possibles)

Fumer moins

Fumer uniquement la cigarette électronique

Tenter de perdre du poids

Réaliser plus d'activité physique

Moins pratiquer l'automédication

Davantage pratiquer l'automédication

Ne pas prendre certains traitements proposés par votre médecin

Autre (Précisez:.....)

Aucune



**7) Si vous avez modifié ou suspendu votre contraception en 2013 :**

(Sinon, passez à la question suivante)

**Le scandale de la pilule a-t-il influencé cette décision ?**



Pas du tout      Un Peu      Beaucoup      Absolument

**8) QUEL AGE AVEZ-VOUS ? .....**

## 9) DERNIERE QUESTION : Quelle est votre contraception aujourd'hui ?

(Plusieurs choix possibles)

- Aucune
- Méthode naturelle (Retrait, rapports ou pas selon le moment du cycle, etc...)
- Préservatif masculin ou féminin
- Pilule : **ENTOUREZ LA MARQUE** (si générique : entourer marque initiale)

-Première génération: Triella

-Deuxième génération: Adepal, Amarance, Daily, Evanecia, Leeloo, Lovavulo, Ludeal, Minidril, Pacilia, Stediril, Trinordiol, Zikiale,

-Troisième génération: Carlin, Cilest, Cycleane, Desobel, Efezial, Effiprev, Felixita, Harmonet, Meliane, Melodia, Mercilon, Minesse, Minulet, Moneva, Perleane, Phaeva, Tri-Minulet, Triafermi, Tricilest, Varnoline,

-Une des suivantes: Belara, Cerazette, Diane 35, Microval, Qlaira

-Une des suivantes: Belanette, Convuline, Jasmine, Jasminelle, Yaz, Zoely

-ne sait plus laquelle

-Autre (précisez:.....)

Un de ces dispositifs :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="radio"/> Anneau vaginal         | <input type="radio"/> Patch   |
| <input type="radio"/> Cape cervicale         | <input type="radio"/> Stérilet aux hormones                         |
| <input type="radio"/> Diaphragme             | <input type="radio"/> Stérilet au cuivre                            |
| <input type="radio"/> Implant (dans le bras) | <input type="radio"/> Une Pilule du Lendemain après les rapports    |
|  | <input type="radio"/> Méthode définitive: (Stérilisation, Ligature) |

Je ne sais plus

Autre (précisez:.....)



## MERCI DE VOTRE CONTRIBUTION

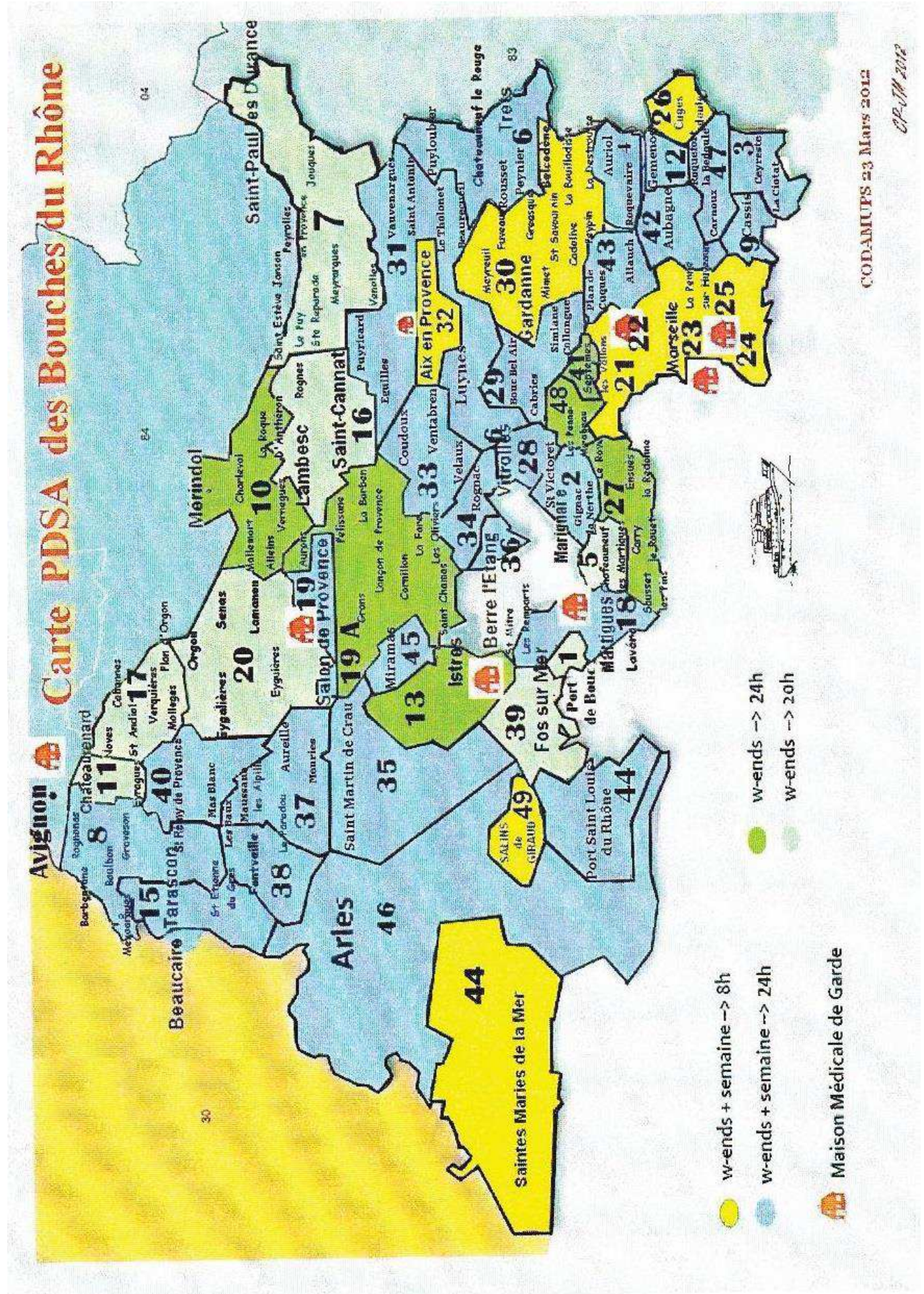
**NOUS VOUS RAPPELONS QUE CE QUESTIONNAIRE EST PARFAITEMENT ANONYME**

Veillez, avant de remettre le questionnaire, à bien désolidariser et récupérer cette dernière page ; elle porte le numéro d'anonymat dont vous auriez besoin en cas de réclamation.

---

*Notez que vous pouvez à tout moment nous faire part de réclamations, ou de votre souhait de vouloir retirer votre participation à l'étude jusqu'au 16/12/2013 inclus, en nous contactant à l'adresse E-mail suivante : [contraception2013.bdr@hotmail.fr](mailto:contraception2013.bdr@hotmail.fr), en stipulant votre numéro d'anonymat.*

---



CODAMUPS 23 Mars 2012  
 CP-UM 2012

## ANNEXE 3: DONNÉES STATISTIQUES DES TRANCHES D'ÂGE DES 939 SUJETS AYANT REPONDU A LA QUESTION 8) :

Min= Valeur minimum,

q1 = Valeur du premier quartile

$\tilde{x}$  = Valeur de la médiane

$\bar{x}$  = Valeur de la moyenne

q3 = Valeur du troisième quartile

Max. = Valeur maximum

s = Valeur de l'Écart-type

IQR = valeur de l'intervalle interquartile

NA : Nombre de données manquantes.

n = Effectif

### 18-19 ans

Variable	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR	#NA
Age	32	18	18	18	18.4	19	19	0.5	1	0

### 20-29 ans

Variable	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR	#NA
Age	308	20	23	25	25.1	27	29	2.8	4	0

### 30-39 ans

Variable	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR	#NA
Age	305	30	32	34	34.3	37	39	2.8	5	0

### 40-49 ans

Variable	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR	#NA
Age	257	40	41	44	43.9	46	49	2.7	5	0

### 49-55 ans

Variable	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR	#NA
Age	37	50	50	51	51.5	52	55	1.4	2	0

**ANNEXE 4: DETAIL DES REPONSES A CHAQUE ITEM DES 366 SUJETS DE AYANT REPONDU A LA QUESTION 2) :**

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	210	57.4
	ne sait pas	3	0.8
	oui	153	41.8
	total	366	100.0
Pathologie	non	273	74.6
	ne sait pas	6	1.6
	oui	87	23.8
	total	366	100.0
Précisions	autres	13	14.0
	cardiovasculaire	8	8.6
	néoplasie non gynéco ou non précisée	2	2.1
	néoplasie sphère gynéco	4	4.3
	ne sait pas	6	6.4
	pathologie gynéco non néo	12	12.9
	prévention d'ATEV	11	11.8
	tolérance	37	39.8
	total	93	100.0
Avis d'un médecin	non	287	78.4
	ne sait pas	6	1.6
	oui	73	19.9
	total	366	100.0
Sexualite	non	322	88.0
	ne sait pas	6	1.6
	oui	38	10.4
	total	366	100.0
Desir de Grossesse	non	292	79.8
	ne sait pas	6	1.6
	oui	68	18.6
	total	366	100.0
Grossesse non désirée	non	341	93.2
	ne sait pas	6	1.6
	oui	19	5.2
	total	366	100.0

ne sait pas	non	360	98.4
	oui	6	1.6
	total	366	100.0
autres	autres	16	4.4
	dÉfaut dobservance	3	0.8
	échanges entourage	1	0.3
	inquiÉtude santÉ	2	0.6
	non	330	90.2
	produit retirÉ du marchÉ	1	0.3
	Raisons Économiques	2	0.6
	suites de couche	11	3.0
	total	366	100.0

ANNEXE 5: DETAIL DES REPONSES A CHAQUE ITEM DE LA QUESTION, ET POUR TOUTES LES TRANCHES D'AGE DES RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES REPONSES DES 366 SUJETS AYANT REPONDU A LA QUESTION 2) :

18-19 ANS

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	10	58.8
	ne sait pas	1	5.9
	oui	6	35.3
Total		17	100.0
Pathologie	non	10	58.8
	ne sait pas	2	11.8
	oui	5	29.4
Total		17	100.0
Précisions	autres	0	0.0
	cardiovasculaire	0	0.0
	nÉoplasie non gynÉco ou non prÉcisÉe	0	0.0
	nÉoplasie sphÈre gynÉco	0	0.0
	ne sait pas	2	28.6
	pathologie gynÉco non nÉo	0	0.0
	prÉvention d'ATEV	0	0.0
	tolÉrance	5	71.4
Total		7	100.0
Avis du mÉdecin	non	12	70.6
	ne sait pas	2	11.8
	oui	3	17.6
Total		17	100.0
sexualite	non	12	70.6
	ne sait pas	2	11.8
	oui	3	17.6
Total		17	100.0
Désir de grossesse	non	14	82.3
	ne sait pas	2	11.8
	oui	1	5.9
Total		17	100.0



Grossesse non désirée	non	15	88.2
	ne sait pas	2	11.8
	oui	0	0.0
Total		17	100.0
ne sait pas	non	15	88.2
	oui	2	11.8
Total		17	100.0
autres	autres	1	5.9
	dÉfaut dobservance	0	0.0
	échanges entourage	0	0.0
	inquiÉtude santÉ	0	0.0
	non	15	88.2
	produit retirÉ du marchÉ	0	0.0
	raisons Économiques	0	0.0
	suites de couche	1	5.9
	Total	17	100.0

## 20-29 ANS

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	83	54.6
	ne sait pas	1	0.7
	oui	68	44.7
Total		152	100.0
Pathologie	non	125	82.2
	ne sait pas	3	2.0
	oui	24	15.8
Total		152	100.0
Précisions	autres	0	0.0
	cardiovasculaire	3	11.1
	nÉoplasie non gynÉco ou non prÉcisÉe	0	0.0
	nÉoplasie sphÈre gynÉco	0	0.0
	ne sait pas	3	11.1
	pathologie gynÉco non nÉo	2	7.4
	prÉvention d'ATEV	5	18.5
Total		27	100.0
Avis du mÉdecin	non	122	80.3
	ne sait pas	3	2.0
	oui	27	17.8
Total		152	100.0
sexualite	non	132	86.8
	ne sait pas	3	2.0
	oui	17	11.2
Total		152	100.0
Désir de grossesse	non	116	76.3
	ne sait pas	3	2.0
	oui	33	21.7
Total		152	100.0
Grossesse non désirée	non	137	90.1
	ne sait pas	3	2.0
	oui	12	7.9
Total		152	100.0

ne sait pas	non	149	98.0
	oui	3	2.0
Total		152	100.0
autres	autres	3	2.0
	d'Éfait dobservance	3	2.0
	échanges entourage	0	0.0
	inquiétude santé	1	0.7
	non	138	90.8
	produit retiré du marché	0	0.0
	raisons Économiques	1	0.7
	suites de couche	6	4.0
Total		152	100.0

## 30-39 ANS

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	60	53.6
	ne sait pas	0	0.0
	oui	52	46.4
	Total	112	100.0
Pathologie	non	84	75.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	28	25.0
	Total	112	100.0
Précisions	autres	7	25.0
	cardiovasculaire	4	14.3
	nÉoplasie non gynÉco ou non prÉcisÉe	0	0.0
	nÉoplasie sphÈre gynÉco	2	7.1
	ne sait pas	0	0.0
	pathologie gynÉco non nÉo	4	14.3
	prÉvention d'ATEV	1	3.6
	tolÉrance	10	35.7
Total	28	100.0	
Avis du mÉdecin	non	91	81.2
	ne sait pas	0	0.0
	oui	21	18.8
	Total	112	100.0
sexualite	non	99	88.4
	ne sait pas	0	0.0
	oui	13	11.6
	Total	112	100.0
Désir de grossesse	non	87	77.7
	ne sait pas	0	0.0
	oui	25	22.3
	Total	112	100.0
Grossesse non désirée	non	108	96.4
	ne sait pas	0	0.0
	oui	4	3.6
	Total	112	100.0

ne sait pas	non	112	100.0
	oui	0	0.0
	Total	112	100.0
autres	autres	3	2.7
	dÉfaut d'observance	0	0.0
	échanges entourage	1	0.9
	inquiétude santé	1	0.9
	non	102	91.1
	produit retiré du marché	1	0.9
	raisons Économiques	0	0.0
	suites de couche	4	3.6
	Total	112	100.0

## 40-49 ANS

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	42	62.7
	ne sait pas	1	1.5
	oui	24	35.8
Total		67	100.0
Pathologie	non	43	64.2
	ne sait pas	1	1.5
	oui	23	34.3
Total		67	100.0
Précisions	autres	5	20.8
	cardiovasculaire	1	4.2
	nÉoplasie non gynÉco ou non prÉcisÉe	0	0.0
	nÉoplasie sphÈre gynÉco	2	8.3
	ne sait pas	1	4.2
	pathologie gynÉco non nÉo	5	20.8
	prÉvention d'ATEV	4	16.7
	tolÉrance	6	25.0
Total		24	100.0
Avis du mÉdecin	non	49	73.1
	ne sait pas	1	1.5
	oui	17	25.4
Total		67	100.0
sexualite	non	62	92.5
	ne sait pas	1	1.5
	oui	4	6.0
Total		67	100.0
Désir de grossesse	non	62	92.5
	ne sait pas	1	1.5
	oui	4	6.0
Total		67	100.0
Grossesse non désirée	non	63	94.0
	ne sait pas	1	1.5
	oui	3	4.5
Total		67	100.0

ne sait pas	non	66	98.5
	oui	1	1.5
	Total	67	100.0
autres	autres	8	11.9
	dÉfait dobservance	0	0.0
	échanges entourage	0	0.0
	inquiétude santÉ	0	0.0
	non	58	86.6
	produit retirÉ du marchÉ	0	0.0
	raisons Économiques	1	1.5
	suites de couche	0	0.0
	Total	67	100.0

## 50-55 ANS

Variable	Levels	n	%
Affaire des EP	non	2	66.7
	ne sait pas	0	0.0
	oui	1	33.3
Total		3	100.0
Pathologie	non	1	33.3
	ne sait pas	0	0.0
	oui	2	66.7
Total		3	100.0
Précisions	autres	0	0.0
	cardiovasculaire	0	0.0
	nÉoplasie non gynÉco ou non prÉcisÉe	1	50.0
	nÉoplasie sphÈre gynÉco	0	0.0
	ne sait pas	0	0.0
	pathologie gynÉco non nÉo	1	50.0
	prÉvention d'ATEV	0	0.0
	tolÉrance	0	0.0
Total		2	100.0
Avis du mÉdecin	non	1	33.3
	ne sait pas	0	0.0
	oui	2	66.7
Total		3	100.0
sexualite	non	3	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	0	0.0
Total		3	100.0
Désir de grossesse	non	3	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	0	0.0
Total		3	100.0
grossesse	non	3	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	0	0.0
Total		3	100.0



ne sait pas	non	3	100.0
	oui	0	0.0
	Total	3	100.0
autres	autres	0	0.0
	dÉfaut d'observance	0	0.0
	échanges entourage	0	0.0
	inquiétude santé	0	0.0
	non	3	100.0
	produit retiré du marché	0	0.0
	raisons Économiques	0	0.0
	suites de couche	0	0.0
	Total	3	100.0

**ANNEXE 6: RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES REPONSES DES 789 SUJETS AYANT  
REPONDU A LA QUESTION 6 :**

Variable	Levels	n	%
Arrêt du tabac	non	767	97.2
	oui	22	2.8
Total		789	100.0
Baisse consommation tabac	non	729	92.4
	oui	60	7.6
Total		789	100.0
Cigarette électronique	non	777	98.5
	oui	12	1.5
Total		789	100.0
Perte de poids	non	735	93.2
	oui	54	6.8
Total		789	100.0
Activité physique	non	717	90.9
	oui	72	9.1
Total		789	100.0
Moins d'automédication	non	763	96.7
	oui	26	3.3
Total		789	100.0
Plus d'automédication	non	780	98.9
	oui	9	1.1
Total		789	100.0
Baisse d'observance	non	749	94.9
	oui	40	5.1
Total		789	100.0

autre	autre	6	0.8
	infos auprès d'un professionnel de santé	7	0.9
	infos sans précision de la source	6	0.8
	lecture des notices	2	0.2
	modification de la contraception	13	1.6
	non	745	94.4
	perte de confiance à l'égard des produits de santé	1	0.1
	perte de confiance contraception orale	6	0.8
	perte de confiance médias	1	0.1
	perte de confiance professionnels de santé	2	0.2
	Total	789	100.0
aucun	non	261	33.1
	oui	528	66.9
	Total	789	100.0

## ANNEXE 7: RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES REPONSES AUX QUESTIONS 3) ET 9) :

*Pour les patientes ayant répondu « non » ou « je ne sais pas » à la question 1) portant sur un éventuel changement de contraception en 2013, les données de 2012 étaient considérées comme identiques aux données de 2013 renseignées à la question 9).*

### CONTRACEPTION 2012

Variable	Levels	n	%
naturelle	non	922	96.4
	ne sait pas	6	0.6
	oui	28	2.9
	Total	956	100.0
preservatif	non	892	93.3
	ne sait pas	6	0.6
	oui	58	6.1
	Total	956	100.0
EP1G	non	906	94.8
	ne sait pas	34	3.6
	oui	16	1.7
	Total	956	100.0
EP2G	non	706	73.8
	ne sait pas	34	3.6
	oui	216	22.6
	Total	956	100.0
EP3G	non	829	86.7
	ne sait pas	34	3.6
	oui	93	9.7
	Total	956	100.0
EP4G hors Diane 35	non	849	88.8
	ne sait pas	34	3.6
	oui	73	7.6
	Total	956	100.0
Microprogestatifs	non	879	92.0
	ne sait pas	34	3.6
	oui	43	4.5
	Total	956	100.0

d35	non	899	94.0
	ne sait pas	34	3.6
	oui	23	2.4
Total		956	100.0

Variable	Levels	n	%
Anneau vaginal	non	939	98.2
	ne sait pas	6	0.6
	oui	11	1.1
Total		956	100.0
Cape cervicale	non	950	99.4
	ne sait pas	6	0.6
	oui		
Total		956	100.0
diaphragme	non	949	99.3
	ne sait pas	6	0.6
	oui	1	0.1
Total		956	100.0
implant	non	931	97.4
	ne sait pas	6	0.6
	oui	19	2.0
Total		956	100.0
dispositif transdermique	non	946	99.0
	ne sait pas	6	0.6
	oui	4	0.4
Total		956	100.0
DIU progestatif	non	836	87.5
	ne sait pas	8	0.8
	oui	112	11.7
Total		956	100.0
DIU au cuivre	non	857	89.6
	ne sait pas	8	0.8
	oui	91	9.5
Total		956	100.0

Pilule du lendemain	non	949	99.3
	ne sait pas	6	0.6
	oui	1	0.1
Total		956	100.0
sterilisation	non	941	98.4
	ne sait pas	6	0.6
	oui	9	0.9
Total		956	100.0
ne sait pas	non	950	99.4
	oui	6	0.6
	Total	956	100.0
autre	autres	4	0.4
	autres progestatifs oraux	14	1.5
	Orale non définie	28	2.9
	grossesse en cours	12	1.3
	non	893	93.4
	spermicide	2	0.2
	DIU non défini	2	0.2
	stérilisation du partenaire	1	0.1
	Total	956	100.0

## CONTRACEPTION 2013

Variable	Levels	n	%
naturelle	non	915	95.9
	ne sait pas	6	0.6
	oui	33	3.5
	Total	954	100.0
preservatif	non	897	94.0
	ne sait pas	6	0.6
	oui	51	5.3
	Total	954	100.0
EP1G	non	911	95.5
	ne sait pas	22	2.3
	oui	21	2.2
	Total	954	100.0
EP2G	non	717	75.2
	ne sait pas	22	2.3
	oui	215	22.5
	Total	954	100.0
EP3G	non	884	92.7
	ne sait pas	22	2.3
	oui	48	5.0
	Total	954	100.0
EP4G hors Diane 35	non	893	93.6
	ne sait pas	22	2.3
	oui	39	4.1
	Total	954	100.0
Microprogestatifs	non	884	92.7
	ne sait pas	22	2.3
	oui	48	5.0
	Total	954	100.0
d35	non	931	97.6
	ne sait pas	22	2.3
	oui	1	0.1
	Total	954	100.0

Variable	Levels	n	%
Anneau vaginal	non	937	98.2
	ne sait pas	6	0.6
	oui	11	1.1
	Total	954	100.0
Cape cervicale	non	948	99.4
	ne sait pas	6	0.6
		Total	954
diaphragme	non	948	99.4
	ne sait pas	6	0.6
		Total	954
implant	non	926	97.1
	ne sait pas	6	0.6
	oui	22	2.3
	Total	954	100.0
dispositif transdermique	non	945	99.1
	ne sait pas	6	0.6
	oui	3	0.3
	Total	954	100.0
DIU progestatif	non	832	87.2
	ne sait pas	6	0.6
	oui	116	12.2
	Total	954	100.0
DIU au cuivre	non	850	89.1
	ne sait pas	6	0.6
	oui	98	10.3
	Total	954	100.0
Pilule du lendemain	non	948	99.4
	ne sait pas	6	0.6
		Total	954
stérilisation	non	934	97.9
	ne sait pas	6	0.6
	oui	14	1.5
	Total	954	100.0
ne sait pas	non	948	99.4
	oui	6	0.6
		Total	954



autre	autres	4	0.4
	autres progestatifs oraux	12	1.3
	Orale non définie	16	1.7
	grossesse en cours	1	0.1
	non	918	96.2
	spermicide	2	0.2
	stérilisation du partenaire	1	0.1
Total		954	100.0

ANNEXE 7: RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES REPONSES AUX QUESTIONS 3) ET 9) CHEZ LES PATIENTES QUI UTILISAIENT UN EP3G OU EP4G ORAL EN 2012:

Variable	Levels	n	%
naturelle	non	180	97.8
	ne sait pas	0	0.0
	oui	4	2.2
	Total	184	100.0
preservatif	non	175	95.1
	ne sait pas	0	0.0
	oui	9	4.9
	Total	184	100.0
EP1G	non	183	99.5
	ne sait pas	1	0.5
	oui	0	0.0
	Total	184	100.0
EP2G	non	143	77.7
	ne sait pas	1	0.5
	oui	40	21.7
	Total	184	100.0
EP3G	non	138	75.0
	ne sait pas	1	0.5
	oui	45	24.5
	Total	184	100.0
EP4G hors Diane 35	non	148	80.4
	ne sait pas	1	0.5
	oui	35	19.0
	Total	184	100.0
Microprogestatifs	non	180	97.8
	ne sait pas	1	0.5
	oui	3	1.6
	Total	184	100.0
d35	non	182	98.9
	ne sait pas	1	0.5
	oui	1	0.5
	Total	184	100.0

Variable	Levels	n	%
Anneau vaginal	non	181	98.4
	ne sait pas	0	0.0
	oui	3	1.6
	Total	184	100.0
Cape cervicale	non	184	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	Total	184	100.0
diaphragme	non	184	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	Total	184	100.0
implant	non	180	97.8
	ne sait pas	0	0.0
	oui	4	2.2
	Total	184	100.0
dispositif transdermique	non	184	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	0	0.0
	Total	184	100.0
DIU progestatif	non	183	99.5
	ne sait pas	0	0.0
	oui	1	0.5
	Total	184	100.0
DIU au cuivre	non	175	95.1
	ne sait pas	0	0.0
	oui	9	4.9
	Total	184	100.0
Pilule du lendemain	non	184	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	Total	184	100.0
sterilisation	non	184	100.0
	ne sait pas	0	0.0
	oui	0	0.0
	Total	184	100.0
ne sait pas	non	184	100.0
	oui	0	0.0
	Total	184	100.0

autre	autres	2	1.1
	autres progestatifs oraux	0	0.0
	orale	1	0.5
	grossesse en cours	0	0.0
	non	181	98.4
	spermicide	0	0.0
	stÉrilisation du partenaire	0	0.0
	Total	184	100.0

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.