



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Patientes ayant réalisé une IVG suite à la polémique sur les pilules de nouvelle génération. Étude descriptive.

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 18 juin 2014 à 18h
au Pôle Recherche
Par Yaëlle Chaigneau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis VINATIER

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT (P.A.)

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Stéphane PEREZ

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
ACTUALITE CONCERNANT LA POLEMIQUE SUR LES PILULES DE 3e ET 4e GENERATIONS.....	8
HISTORIQUE DE L'IVG ET STATISTIQUES EN FRANCE.....	11
Historique de l'IVG.....	11
Statistiques de l'IVG	11
Le taux de recours à l'IVG.....	11
La situation contraceptive avant l'IVG.....	12
LES CONNAISSANCES EN MATIERE DE CONTRACEPTION.....	13
1) Les différents types de contraception.....	13
1-1) Contraceptifs hormonaux.....	13
1-2) Contraceptifs locaux non hormonaux.....	13
2- Choix des méthodes contraceptives.....	14
L'HISTORIQUE DE LA CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE.....	17
CONTRACEPTION ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE.....	19
Les recommandations de la HAS.....	19
L'avis de Prescrire.....	19
L'avis de l'Agence Européenne de Médecine.....	20
Les études de cohorte de Lidegaard & al.....	20
La méta-analyse de CQ Wu & al.....	20
L'étude cas-témoins de Jick & al.....	21
Les Méta-analyses de Plu-Bureau and al.....	21
L'étude de Ziller & al.....	21
Les recommandations de l'ANSM.....	21
MATERIELS ET METHODES.....	22
Réalisation du questionnaire	22
Terminologie.....	23
Contraception.....	23
Chronologie.....	23
Distribution du questionnaire.....	23
Analyse des résultats de l'étude	24
Enregistrement des données.....	24
Méthode d'analyse statistique.....	24
ANALYSE STATISTIQUE.....	25
Taux de réponse.....	25
ANALYSE DEMOGRAPHIQUE ET SOCIOLOGIQUE.....	26
Âge.....	26
Lieu de recrutement.....	26
Statut marital et durée du couple.....	27
Statut marital.....	27
Durée du couple.....	28
Nombre d'enfants.....	29
Statut professionnel et niveau d'étude.....	30
Méthode contraceptive utilisée.....	31

CONNAISSANCE ET AVIS SUR LA PILULE.....	32
Avis sur la pilule.....	32
Connaissance et avis sur les pilules de 3e et 4e générations.....	33
REPARTITION DE LA POPULATION DE NOTRE ECHANTILLON SELON L'UTILISATION D'UNE METHODE CONTRACEPTIVE.....	36
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AYANT ARRÊTÉ LA PILULE EN RAISON DE LA POLEMIQUE.....	38
Âge.....	38
Lieu de recrutement.....	39
Statut marital et durée du couple.....	40
Statut marital.....	40
Durée du couple.....	41
Nombre d'enfants.....	42
Statut professionnel et niveau d'étude.....	43
Statut professionnel.....	43
Niveau d'étude.....	44
Avis concernant les pilules de 3e et 4e générations.....	45
DISCUSSION.....	46
Méthodologie.....	46
Choix du lieu de recrutement.....	46
Choix du questionnaire.....	46
Analyse démographique et sociologique.....	47
Connaissance et avis sur la pilule.....	48
Répartition de la population selon l'utilisation d'une méthode contraceptive.....	49
Analyse bivariée	49
Perspectives.....	50
CONCLUSION.....	51
ANNEXES.....	52
ANNEXE 1 : Statistique nationale des IVG : Enquête nationale de la DREES de 2011.....	52
ANNEXE 2 : Contre-indications des contraceptifs hormonaux.....	53
ANNEXE 3 : Contraception et risque thrombo-embolique.....	54
Annexe 3-1 : Les recommandations de l'HAS publiées en juin 2012.....	54
Annexe 3-2 : Les études Danoises de Lidegaard & al.....	55
Risque thrombo-embolique veineux.....	55
Le risque thrombo-embolique artériel	56
Annexe 3-3 : La méta-analyse de CQ Wu & al.....	57
Annexe 3-4 : L'étude cas-témoins de Jick & al.....	58
Annexe 3-5 : Les études Française de Plu-Bureau and al.....	58
Annexe 3-7 : Les recommandations de l'ANSM.....	60
ANNEXE 4 : Questionnaire.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	67

Index des tableaux

Tableau 1: Méthodes de contraception (en %) utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes.....	15
Tableau 2: Classification des contraceptifs oestroprogestatifs en fonction de leur génération.....	18
Tableau 3: Répartition des patientes en fonction du lieu de recrutement.....	26
Tableau 4: Avis des femmes ayant réalisé une IVG sur la pilule.....	32
Tableau 5: Avis des patientes ayant réalisé une IVG sur les pilules de 3e et 4e générations	33
Tableau 6: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction du lieu de recrutement.....	39
Tableau 7: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction de leur situation maritale.....	40
Tableau 8: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la situation professionnelle	43
Tableau 9: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le niveau d'étude.....	44
Tableau 10: Répartition des IVG par région en 2011 selon l'enquête de la DREES.....	52
Tableau 11: Contre-indications des contraceptifs hormonaux d'après les recommandations de l'HAS de juillet 2013.....	53
Tableau 12: Comparaison du risque thromboembolique veineux du norgestimate et du désogestrel par rapport au lévonorgestrel : Odds ratio ajustés et non ajustés.....	58
Tableau 13: Risque d'accident thromboembolique veineux associé aux contraceptifs hormonaux combinés.....	60

Index des graphiques

Graphique 1: Statut contraceptif avant la grossesse des patientes réalisant une IVG en 2007.....	12
Graphique 2: Évolution des méthodes contraceptives utilisées en France entre 1978 et 2010	14
Graphique 3: Évolution des méthodes contraceptives utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes.....	16
Graphique 4: Répartition des femmes par tranche d'âge.....	26
Graphique 5: Répartition selon la situation familiale.....	27
Graphique 6: Répartition de la population selon la durée du couple.....	28
Graphique 7: Répartition selon le nombre d'enfants.....	29
Graphique 8: Répartition selon la situation professionnelle.....	30
Graphique 9: Répartition selon le niveau d'étude.....	30
Graphique 10: Répartition selon la méthode contraceptive utilisée.....	31
Graphique 11: Recommandation de la pilule par les femmes ayant réalisé une IVG.....	32
Graphique 12: Répartition des patientes selon leur avis concernant les pilules de 3e et 4e générations.....	34
Graphique 13: Répartition des patientes utilisant la pilule selon leur avis concernant les pilules de 3e et 4e générations.....	34
Graphique 14: Méthode contraceptive utilisée chez les patientes ayant un avis négatif sur les pilules de 3 et 4e générations.....	35
Graphique 15: Méthode contraceptive utilisée chez les patientes ayant un avis positif sur les pilules de 3e et 4e générations.....	35
Graphique 16: Distribution de la population en fonction de l'utilisation d'un mode contraceptif.....	36
Graphique 17: Répartition de la population selon qu'elle ait arrêté la pilule suite à la polémique ou non.....	37
Graphique 18: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction de leur âge. .	38
Graphique 19: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la durée du couple...	41
Graphique 20: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le nombre d'enfants.	42
Graphique 21: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la situation professionnelle.....	43
Graphique 22: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le niveau d'étude.....	44
Graphique 23: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique selon leur avis sur les pilules de 3e et 4e générations.....	45
Graphique 24: Évolution des taux de recours à l'IVG de 1990 à 2011 selon l'enquête de la DREES.....	52
Graphique 25: Association entre le type de progestatif oral et l'incidence d'épisode thrombotique (en comparaison avec le levonorgestrel).....	59

ABREVIATIONS

Ancic : Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception

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

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATCD : Antécédents

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CERIM : Centre d'Information et de Recherche en Informatique Médicale

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

EE : Ethinyloestradiol

FNCGM : Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale

Formindep : pour une formation et une information médicale indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IDM : Infarctus Du Myocarde

INED : Institut National d'Étude Démographique

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

OR : Odd-Ratios

RR : Risque Relatif

SAE : Statistique Annuelle des Établissements de santé

SMR : Service Médical Rendu

TE : Thromboembolique

INTRODUCTION

En décembre 2012, Marion Larat, une jeune femme de 25 ans, porte plainte contre le laboratoire Bayer Santé après avoir été victime d'un AVC qu'elle attribue à la pilule de 3e génération qu'elle prenait à ce moment-là.

Dans les mois qui ont suivi, la pilule a été décriée par les médias. Dans de nombreux centres d'orthogénie s'est posé la question d'un impact de cette polémique sur les IVG. En effet, de nombreux praticiens ont remarqué qu'un certain nombre de patientes se présentant pour réaliser une IVG disaient avoir arrêté leur pilule suite aux informations sur ses potentiels risques entendus dans les médias.

C'est cette situation qui nous a conduit à nous poser la question suivante :

La polémique concernant les pilules de 3e et 4e générations a-t-elle eu un impact sur les patientes réalisant une IVG en France ?

Afin d'essayer d'apporter des éléments de réponse à ce questionnement, nous avons mené une étude observationnelle chez les femmes consultant pour IVG dans différents centres hospitaliers. Nous n'avons pas cherché à trouver une augmentation du nombre d'IVG, mais bien à décrire les caractéristiques socio-démographiques des patientes ayant arrêté leur pilule suite à la polémique.

ACTUALITE CONCERNANT LA POLEMIQUE SUR LES PILULES DE 3e ET 4e GENERATIONS

En juin 2006, Marion Larat, une jeune femme bordelaise, est victime d'un AVC qui la laisse handicapée à 65%, alors qu'elle prenait la pilule Méliane® depuis 4 mois, une pilule de 3e génération. [1]

En 2011, le lien causal entre la prise de la pilule et l'accident est reconnu par la commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux.

En septembre 2012, le ministère de la santé recevait les parents de Marion Larat et Pierre Markarian, le père d'une jeune victime de 17 ans décédée d'une embolie pulmonaire en 2007 après avoir pris quelques semaines la pilule Mercilon®.

Le 19 septembre, la ministre de la Santé, Madame Marisol Touraine, annonçait le déremboursement des pilules de 3e génération, prévu alors pour fin septembre 2013.

Le 14 décembre 2012 Marion Larat, alors âgée de 25 ans, dépose plainte au pénal auprès du procureur de Bobigny (Seine-Saint-Denis) contre Bayer Santé, le laboratoire fabricant Méliane®, et contre l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui n'a pas demandé le retrait du marché de cette pilule. Elle est alors défendue par Maître Jean-Christophe Coubris, faisant parti du cabinet assistant 2500 victimes du Médiateur. C'est la première plainte en France, alors que de nombreuses plaintes ont déjà été déposées au Canada, aux États-Unis, en Australie, en Suisse, ou en Allemagne.

Les médias s'emparent immédiatement de l'affaire, notamment le quotidien Le Monde, qui relate l'histoire en première page le 15 décembre 2012, mais l'on retrouve également des articles dans de nombreux autres journaux : L'Express, Libération, Le Figaro, Le Point, ...

Dans les mois suivants, de nombreuses plaintes ont été transmises. Fin février 2013, 112 plaintes avaient été déposées visant de nombreuses marques de pilules et plusieurs laboratoires [2] :

- Désobel®, et Carlin20® du laboratoire Effik ;
- Mélodia®, Monéva®, Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®, et Diane35® du laboratoire Bayer ;
- Varnoline®, et Mercilon® du laboratoire MSD France ;
- Harmonet® du laboratoire Pfizer ;
- Gestodène20 et Désogestrel20 du laboratoire Biogaran.

Le 2 janvier 2013, Madame Marisol Touraine décide d'avancer de 6 mois la fin du

remboursement des pilules de 3e génération, soit au 31 mars 2013 au lieu du 30 septembre 2013 [3]. Elle demande également à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) que les pilules de 2e génération soient proposées en premier choix, et les pilules de 3e et 4e générations ne soient proposées qu'en second choix.

C'est également en janvier 2013 qu'il est décidé de retirer du marché la pilule Diane35®, indiquée contre l'acné, mais utilisée comme moyen contraceptif. Cette interdiction entre en vigueur le 21 mai 2013.

De nombreux médecins « liés aux laboratoires » sont par la suite montrés du doigt par les médias, notamment par le Monde [4] :

- Le Pr Israël Nisand responsable du pôle de gynécologie-obstétrique du CHU de Strasbourg, dont le nom est associé aux communications de firmes pharmaceutiques telles que Effik, HRA Pharma, Nordic Pharma.
- Le Dr Christian Jamin, gynécologie à Paris, dont le nom est associé aux laboratoires Bayer, Effik, Teva-Theramex, MSD.
- le Dr Sylvain Mimoun, gynécologue-andrologue à l'hôpital Cochin de Paris, déclarant avoir des liens d'intérêt avec Teva-Theramex et Pfizer.
- le Dr Brigitte Letombe, gynécologue au CHRU de Lille, présidente de la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM), déclarant avoir travaillé avec « tous les laboratoires de contraception ».

Martine Hatchuel, la coprésidente de l'Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception (Ancic) accuse donc de nombreux médecins d'être « payés par l'industrie pharmaceutique pour être ses porte-paroles » [4]. Cet avis est également partagé par le Docteur Philippe Foucras, fondateur du Formindep, ou le Docteur Françoise Tourmen, l'un de ses membres.

Le 30 juillet 2013, la Commission Européenne impose à la France la remise sur le marché de Diane35®, mais en restreignant ses prescriptions [5] : Diane35® ne doit être utilisée qu'après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques, et est évidemment contre-indiquée en cas d'antécédents thromboemboliques, de prédisposition héréditaire à la thrombose veineuse, ou en cas d'utilisation d'un autre contraceptif oral. Il est également demandé de réviser les notices d'utilisation des consommatrices et des professionnels de santé.

Le 16 octobre 2013, Marion Larat publie un livre « *La pilule est amère* », aux

éditions Stock, qu'elle a coécrit avec sa sœur. Le 7 mars 2014, Marion Larat reçoit le prix de femme de l'année, décernée par France 2, RTL, et Marie-Claire [6].

Dans la fin de l'année 2013, l'ANSM annonce que le déremboursement des pilules de 3e génération n'aurait pas provoqué de hausse des IVG. Elle évoque cependant une hausse de 5% de la vente de pilules du lendemain à la fin de l'été. Toutefois, cette déclaration semble à interpréter avec modération, en raison du manque de recul et de l'absence de chiffres exacts avant la fin de l'année 2013 [7].

HISTORIQUE DE L'IVG ET STATISTIQUES EN FRANCE

Historique de l'IVG

La loi Veil autorisant l'avortement remonte au 17 janvier 1975, permettant d'interrompre une grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée [8 ; 9 ; 10].

Devant des difficultés d'accessibilité à l'IVG, la loi est révisée en 2001 :

- Consultation avec une conseillère conjugale devenant facultative ;
- Délai d'interruption prolongé à 14 semaines d'aménorrhée ;
- Absence de nécessité de présenter un titre de séjour pour les étrangères ;
- Disparition de l'obligation de l'accord parental pour les mineures, remplacé par la présence d'un adulte référent.

Le décret publié en 2004 autorise ensuite les médecins de ville à pratiquer des IVG médicamenteuses dans leur cabinet dès lors qu'ils ont passé convention avec un centre d'orthogénie.

Statistiques de l'IVG

Le taux de recours à l'IVG

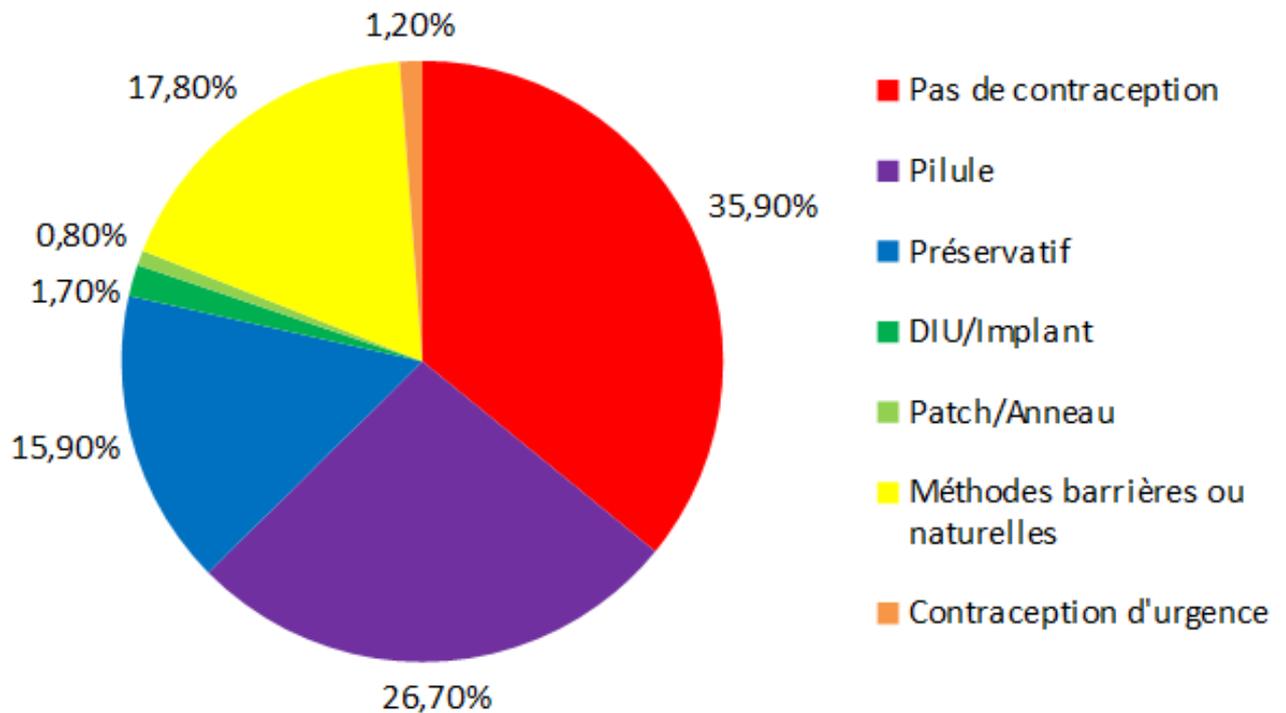
Depuis 2006, on note une stabilité du nombre d'IVG en France [11]. En 2011, 222 300 IVG ont été réalisées, dont 209 300 en France Métropolitaine. Le nombre d'IVG n'aurait pas augmenté fin 2012, malgré l'annonce de déremboursement des pilules de 3e et 4e générations.

Le taux de recours à l'IVG en 2011 est de 15‰, et est plus élevé pour les femmes de 20 à 24 ans (27‰). L'INED estime à 36% le risque qu'une femme réalise une IVG au cours de sa vie. On remarque des différences selon les régions ; dans le Nord-Pas-de-Calais, il a été enregistré 12 565 IVG sur l'année 2011.

Des résultats détaillés sont disponibles en annexe 1.

La situation contraceptive avant l'IVG

La plus récente étude retrouvée est l'enquête nationale de la DREES datant de 2007 [9]. Elle montrait alors que plus d'un quart des patientes réalisant une IVG utilisaient avant la grossesse une contraception hormonale orale.



Graphique 1: Statut contraceptif avant la grossesse des patientes réalisant une IVG en 2007

LES CONNAISSANCES EN MATIERE DE CONTRACEPTION

1) Les différents types de contraception

Citons ici les différentes méthodes contraceptives : les contraceptifs hormonaux, locaux non hormonaux [8 ; 12 ; 13].

1-1) Contraceptifs hormonaux

- Contraception oestroprogestative :
 - > la pilule oestroprogestative ;
 - > la patch Evra® à changer toutes les semaines 3 semaines sur 4 ;
 - > l'anneau vaginal Nuvaring® à laisser en place 3 semaines sur 4.

Quelques soient leur mode d'action, elles ont les mêmes contre-indications, et les mêmes effets indésirables.

—Contraception progestative :

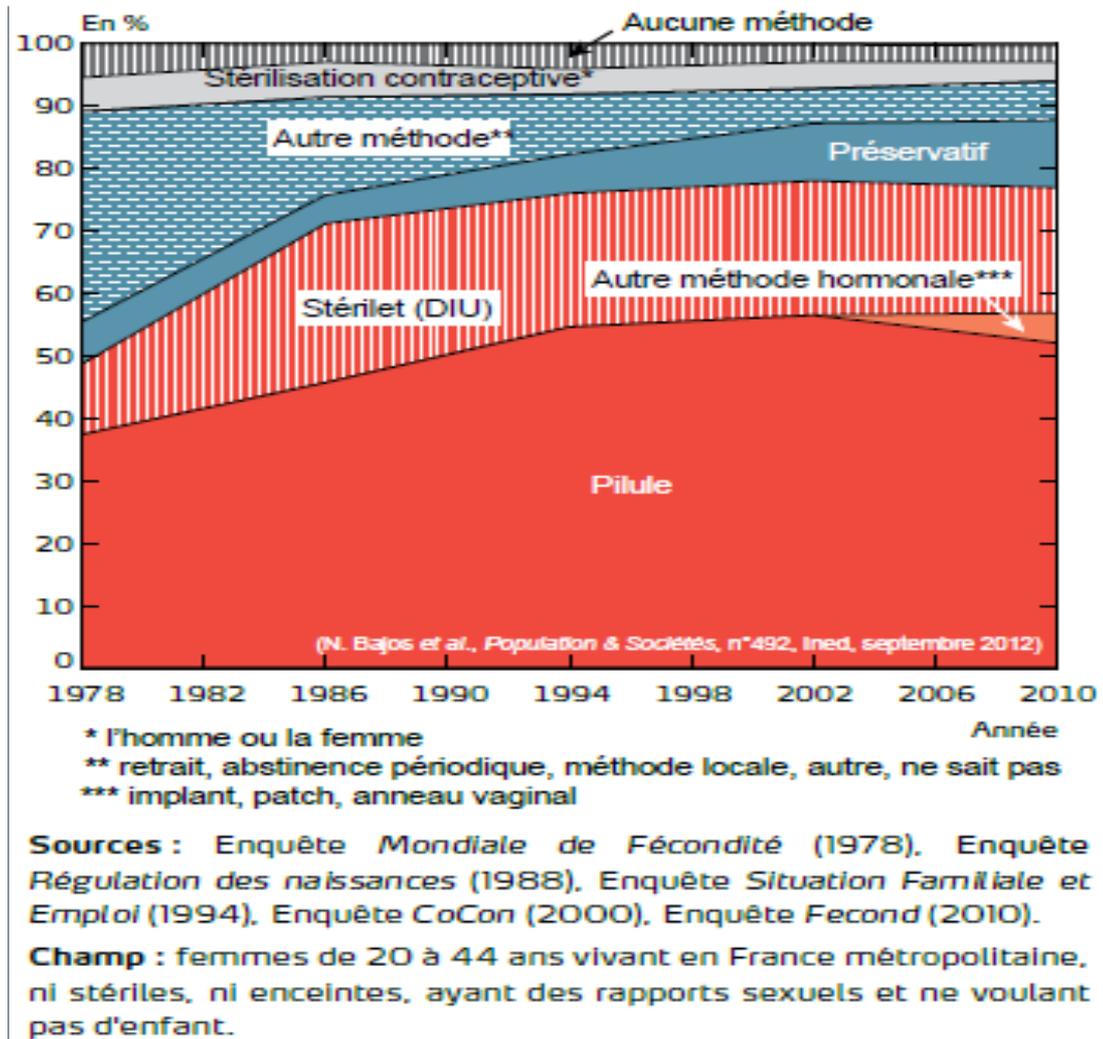
- > la pilule progestative ;
- > l'implant Nexplanon, posé pour une durée de 2 à 3 ans selon l'IMC de la patiente ;
- > l'injection intra-musculaire d'acétate de médroxyprogestérone (Dépo-Provera®) à réaliser tous les 3 mois ;
- > le stérilet Mirena®, efficace durant 5 ans après la pose ;

1-2) Contraceptifs locaux non hormonaux

- le dispositif intra-utérin en cuivre (NT380, UT 380, TT 380, MLCu 375, MLCu Short, Gynelle® 375) ;
- les spermicides par crème (Alpagelle®, Pharmatex®), ovules (Pharmatex®, Théramex®), ou tampons (Pharmatex®) ;
- le diaphragme Diafam®. Imprégné d'une crème spermicide renouvelé avant chaque rapport, il doit être posé 2h avant le rapport, et doit être retiré plus de 2h après.
- Les préservatifs féminin (Fémidon®) et masculin.

2- Choix des méthodes contraceptives

La pilule reste la méthode contraceptive la plus utilisée en France globalement, hormis chez les femmes de plus de 45 ans, où le DIU prend le dessus sur la pilule. Mais l'utilisation de la pilule a légèrement diminué depuis 2000 en raison du recours à d'autres méthodes hormonales (implant, anneau, patchs), utilisées chez moins de 5% des femmes [14 ; 15].



Graphique 2: Évolution des méthodes contraceptives utilisées en France entre 1978 et 2010

Méthode contraceptive	Âge en années								
	15-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	TOTAL
Pilule	37,3	55,2	63,3	61,1	49,9	40,3	35,9	25	44,7
Pilule + Préservatif	14,5	23	4,7	4,7	1,9	0,8	0,5	1,3	4,6
Autres méthodes hormonales	0,3	0,9	6,9	6,9	6,4	3,9	3	1,3	4
DIU	0	0	7,5	7,5	19,5	29	32,8	35,8	20,7
Préservatif	44,7	16,5	8,3	8,3	11	12,4	10,7	10,5	12,1
Autre	2,4	2,2	8,2	8,2	6	7,9	6,5	7,7	6,6
Stérilisation	0	0	0,	0	1,1	3,1	8,5	12,2	4,2
Aucune	0,9	2,3	3,3	3,3	4,3	2,4	2	5,1	3,1

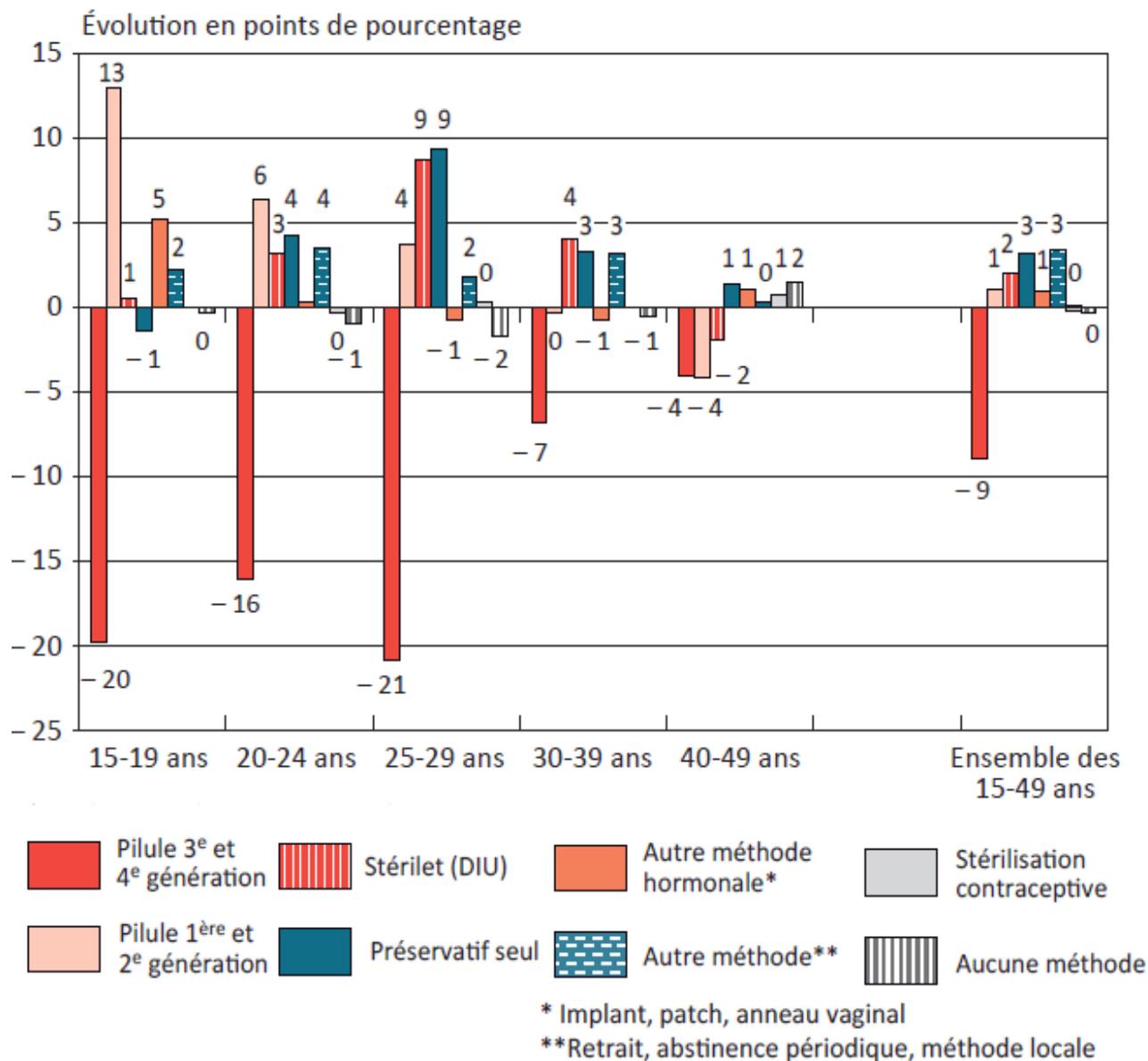
Tableau 1: Méthodes de contraception (en %) utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes

Mais, après la polémique, L'enquête *Fecond* de 2010 visant à « analyser les enjeux en santé sexuelle et reproductive » a été reconduite en 2013 afin d'étudier son impact potentiel. L'article de mai 2014 publié dans *Population & Sociétés* nous apprend alors qu'une femme sur 5 déclare alors avoir changé de méthode contraceptive, et que le recours à la pilule a baissé de 50 à 41% entre les années 2010 et 2013 [16]. Plus précisément, cette baisse concerne essentiellement les pilules de 3e et 4e générations, qui représentaient 19% des méthodes contraceptives utilisées en 2010, contre seulement 10% en 2013 :

- en 2010, 45% des pilules utilisées étaient de 2e génération, et 40% de 3e ou 4e générations ;
- en 2013, ces proportions passent à 59% pour les 2e génération et 25% pour les 3e et 4e générations.

Ces modifications contraceptives varient d'une classe sociale à l'autre :

- Concernant le niveau d'étude, les femmes sans diplômes ont délaissées les pilules récentes au profit de méthodes naturelles, celles détenant un CAP ou un BEP ont opté pour le préservatif, alors que celles possédant au moins un BAC+4 se sont préférentiellement tournées vers le DIU.
- Concernant le statut professionnel, les femmes ouvrières n'ont pas modifiées leurs pratiques contraceptives, celles au statut intermédiaire ont opté pour les pilules de 2e génération ou le préservatif, et les femmes cadres – principales utilisatrices de pilules de 3e et 4e générations – se tournent préférentiellement vers le DIU et les méthodes naturelles.



(N. Bajos *et al.*, *Population & Sociétés*, n°511, Ined, mai 2014)

Source : Enquête *Fécond* (2013), Inserm-Ined.

Lecture : la proportion de femmes de 25-29 ans utilisant une pilule de 3^e ou 4^e génération a baissé de 21 points entre 2010 et 2013 (28 % en 2010 et 7 % en 2013).

Champ : femmes de 15-49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports hétérosexuels et ne voulant pas d'enfant.

Graphique 3: Évolution des méthodes contraceptives utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes

Pour le choix d'une contraception, les recommandations de l'HAS de Juillet 2013 rappellent les contre-indications des différentes méthodes contraceptives, dont le résumé est en annexe 2 [17].

L'HISTORIQUE DE LA CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE

Le premier prototype de contraception oestroprogestative apparaît en 1951 à Mexico, et est commercialisé aux États-Unis en 1960. Elle contenait 150µg de mestranol (précurseur inactif de l'éthinylestradiol) et 9,58mg de noréthynodrel, commercialisée sous le nom d'Enovid®. Mais sa tolérance était médiocre en raison des stéroïdes utilisées et de l'effet androgénique des progestatifs [8 ; 9].

En France, le premier centre de planification familiale clandestin se crée à Grenoble en 1961, où des pilules d'Angleterre et de Suisse sont importées.

La contraception ne devient légale en France que le 28 décembre 1967 grâce à la loi Neuwirth, autorisant la fabrication, l'importation, la vente en pharmacie, et la prescription de produits contraceptifs, mais ce n'est qu'en 1974 que la pilule pourra être délivrée aux mineures sans accord parental.

La classification des contraceptifs oraux oestroprogestatifs par génération repose sur la nature du progestatif et le dosage en éthinylestradiol (EE) [8 ; 18 ; 19 ; 20] :

- Les pilules de première génération datent des années soixante. Elles contiennent 30 à 40 µg d'EE et la Noréthisthérone. 3 sont encore commercialisées en France ;
- Les pilules de 2e génération apparaissant dans les années soixante-dix, contiennent 20 à 50 µg d'EE associé au Norgestrel ou au Lévonorgestrel ;
- Les contraceptifs oraux de 3e génération apparaissent dans les années quatre-vingt-dix, et sont composés de 15 à 35 µg d'EE associé au Gestodène, au Norgestimate, ou au Désogestrel ;
- Quand aux contraceptifs de 4e génération, ils sont utilisés depuis les années deux mille, et contiennent de l'EE ou de l'Estradiol associé à de la Drospirénone, du Nomégestrol, ou du Dienogest.

Classe	Phase	Oestrogène	Progestatifs	Nom commercial
1e génération	Triphasique	EE 35µg	Noréthistérone 0,5-0,75-1mg	Triella®
2e génération	Monophasique	EE 20µg	Lévonorgestrel 0,1mg	Leeloo Gé® Lovavulo Gé® Optilova®
		EE 30µg	Lévonorgestrel 0,15mg	Minidril® Ludéal Gé® Zikiale Gé®
		EE 50µg	Norgestrel 0,5mg	Stéridil®
	Biphasique	EE 30µg	Lévonorgestrel 0,15mg	Adépal®
		EE 40µg	Lévonorgestrel 0,2mg	Pacilia®
	Triphasique	EE 30-40-30µg	Lévonorgestrel 0,05-0,75-1,25mg	Trinordiol® Daily Gé® Amarance Gé® Evanecia Gé®
3e génération	Monophasique	EE 20µg	Désogestrel 0,15mg	Mercilon® Desobel 20®
		EE 30µg	Désogestrel 0,15mg	Varnoline® et Varnoline continue® Desobel 30®
		EE 15µg	Gestodène 0,06mg	Minesse® Melodia® Edenelle® Sylviane® Optinesse®
		EE 20µg	Gestodène 0,075mg	Harmonet® Meliane® Carlin 20 Gé® Efezial 20 Gé® Felixita 20 Gé®
		EE 30µg	Gestodène 0,075mg	Minulet® Moneva® Carlin 30 Gé® Efezial 30 Gé® Felixita 30 Gé®
		EE 35µg	Norgestimate 0,25mg	Cilest® Effiprev®
	Triphasique	EE 30-40-30µg	Gestodène 0,05-0,075-0,1mg	Phaeva® Tri-minulet® Perleane®
		EE 35µg	Norgestimate 0,18-0,215-0,25mg	Triafemi® Tricilest®
	4e génération	Monophasique	EE 20µg	Drospirénone 3mg
EE 30µg			Drospirénone 3mg	Jasmine® Convuline® Drospibel®
EE 30µg			Acétate Chlormadinone 2mg	Belara®
Estradiol 1500µg			Nomégestrol 1,5mg	Zoely®
Quadriphasique		Valérate d'estradiol 3000-2000-2000-1000µg	Dienogest 0-2-3-0mg	Qlaira®

Tableau 2: Classification des contraceptifs oestroprogestatifs en fonction de leur génération

CONTRACEPTION ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

Avant de commencer, décrivons brièvement les prochains termes statistiques utilisés habituellement :

- RR (Risque Relatif) : il correspond au risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre, ne pouvant être utilisé que dans les études prospectives ;
- OR (Odds Ratio) : c'est une approximation du risque relatif, pouvant être utilisé dans tout type d'étude ;
- IC95% (Intervalle de Confiance à 95%) : c'est l'intervalle de valeur du risque relatif ou de l'odds-ratio dans lequel on a 95% de chance de trouver la population étudiée.

Le détail des différentes études sera disponible en annexe 3.

Les recommandations de la HAS

Le 27 décembre 2011, la Direction Générale de la Santé saisit la Commission de Transparence de la HAS concernant l'évaluation des contraceptifs oraux de 3e génération afin d'apprécier le Service Médical Rendu, leur place dans la stratégie thérapeutique et leur périmètre de prise en charge [21].

La Commission de transparence de l'HAS a conclu à un rapport efficacité/effets indésirables faible des contraceptifs oraux de 3e génération, compte tenu du sur-risque d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2e ou 1e générations. Elle considère qu'ils ne peuvent plus être positionnés en 2e intention, et que leur SMR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, en raison des nombreuses alternatives à ces contraceptifs. (Détails en annexe 3-1)

L'avis de *Prescrire*

C'est également l'avis de l'équipe *Prescrire* [22] qui **déconseille l'utilisation des oestroprogestatifs de 3e et 4e générations** contenant du désogestrel, du gestodène, ou de la drospirénone, de la chlormadinone, ou de la cyprotérone, qui sont **associés à un risque thromboembolique veineux plus élevé** que les oestroprogestatifs contenant du lévonorgestrel, et qui n'ont pas démontré d'avantage de tolérance, ou d'efficacité en termes de risque artériel.

De plus, l'équipe de « Prescrire » évoque un risque d'hyperkaliémie avec la drospirénone, qui est un dérivé de la spironolactone.

L'avis de l'Agence Européenne de Médecine

En raison de la polémique, la France a demandé à l'Agence Européenne de Médecine (AME) de déterminer s'il était nécessaire de restreindre l'utilisation des contraceptions de 3e et 4e générations [23]. **L'AME a donc répondu que le risque d'accident thromboembolique veineux est très faible** (entre 30 et 40 pour 100 000 femmes dans la 1e année d'utilisation), **et qu'il différait selon la génération : le risque est plus élevé avec les 3e et 4e générations qu'avec les 1e et 2e générations.**

Les études de cohorte de Lidegaard & al.

Lidegaard & al. ont réalisé deux études de cohorte danoise à l'aide d'un registre national de données, incluant toutes les femmes âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009, afin d'évaluer les risques thromboemboliques veineux [24] et artériel [25] des différentes générations de pilules.

Ils ont conclu à un risque d'accident thromboembolique veineux doublé avec les pilules de 3e génération en comparaison avec les pilules de 2e génération. Concernant le risque artériel, il n'y avait pas de modification du risque thromboembolique selon la génération du progestatif. (Détails en annexe 3-2)

La méta-analyse de CQ Wu & al.

CQ Wu & al., dans leur méta-analyse publiée en juin 2013 [26], comparent les oestroprogestatifs contenant de la drospirénone aux oestroprogestatifs contenant du lévonorgestrel.

Cette méta-analyse conclut à un risque accru d'accident thromboembolique chez les utilisatrices de drospirénone en comparaison avec les utilisatrices du lévonorgestrel, et ne retrouve pas de différence concernant le risque d'accident artériel. (Détails en annexe 3-3)

L'étude cas-témoins de Jick & al.

Jick & al, réalisent une étude cas-témoins américaine publiée en 2006 comparant le risque thromboembolique veineux des contraceptifs oraux contenant du désogestrel ou du norgestimate à ceux contenant du lévonorgestrel [27].

Ils retrouvent un risque d'accident thromboembolique doublé avec le désogestrel en comparaison avec le lévonorgestrel, mais ne tirent pas de conclusion concernant le norgestimate. (Détails en annexe 3-4)

Les Méta-analyses de Plu-Bureau and al.

2 méta-analyse française, publiée en 2013 portent sur les risques thromboemboliques veineux [28] et artériels [29] des contraceptions hormonales.

Ces 2 méta-analyses retrouvent un risque accru d'accident thromboembolique veineux lors de l'utilisation des contraceptifs oraux de 3e génération, avec un odd-ratio à 1,7. En revanche, l'utilisation d'un contraceptif de 3e génération n'expose pas à un risque plus élevé de présenter un accident thromboembolique artériel. (Détails en annexe 3-5)

L'étude de Ziller & al.

Cette étude de cohorte allemande récente porte sur le risque thromboembolique veineux des différents progestatifs oraux [30]. **Il n'a pas été retrouvé de différence significative de risque thrombotique selon le groupe de progestatif, en comparaison au Lévonorgestrel.** (Détails en annexe 3-6)

Les recommandations de l'ANSM

Début 2014, l'ANSM a adressé une lettre aux prescripteurs de contraceptifs hormonaux combinés, résumant les dernières recommandations concernant le risque thrombo-embolique [31]. Ils signalent que les **contraceptifs contenant du lévonorgestrel, du norgestimate, ou de la noréthistérone comprennent un risque plus faible d'accident thrombo-embolique veineux que les autres progestatifs**, et qu'aucun lien n'a été retrouvé entre le risque thrombo-embolique artériel et la dose d'oestrogène. (Détails en annexe 3-7)

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude épidémiologique prospective multicentrique portant sur la population de 3 centres d'orthogénie du Nord Pas-de-Calais sur une période définie : les centres de Roubaix, de Lens, et de Lille (à Jeanne de Flandres au CHRU) de juin à août 2013.

Nous avons proposé en systématique aux patientes hospitalisées pour IVG un questionnaire à réponses multiples.

Réalisation du questionnaire

Le questionnaire réalisé était anonyme et à choix multiple, avec une possibilité de texte libre associé afin d'affiner la réponse si besoin.

Un premier questionnaire anonyme a été réalisé après lecture et analyse de la littérature sur la contraception et la polémique du début de l'année 2013. Afin d'éviter d'orienter les patientes vers l'objectif principal de l'étude, celui-ci ne leur a pas été communiqué. De plus, certaines questions, certains choix de réponses n'ont pas été analysés et avaient pour but de cacher à la patiente l'objectif, afin de ne pas guider la patiente vers une réponse attendue.

Ce premier questionnaire a ensuite été distribué dans les centres hospitaliers au début du mois de juin 2013, présenté au personnel paramédical des 3 hôpitaux, aux différents chefs de service, permettant une modification du questionnaire pour le rendre plus adapté à l'objectif de l'étude. D'autre part, il a également été présenté à des femmes ne travaillant pas dans un domaine médical, afin d'obtenir un avis extérieur sur la compréhension et la mise en forme du questionnaire.

Une seconde version a par la suite été rédigée à l'aide des différents commentaires obtenus, puis distribuée dans les différents centres de mi-juin à fin août 2013. Les questionnaires obtenus durant la première quinzaine du mois de juin ont été exclus de l'analyse statistique.

Un exemplaire du questionnaire est disponible en annexe 4.

Terminologie

Bien que le questionnaire ait été relu à plusieurs reprises il est apparu quelques difficultés de compréhension de certains termes :

Contraception

Les patientes ont interprété ce terme de façon variable ; Pour certaines, il s'agissait de toute méthode contraceptive quelle qu'elle soit (naturelle, hormonale, ou non hormonale), pour d'autres, il ne s'agissait que des méthodes hormonales, ou bien des méthodes hormonales et non hormonales.

Toutefois, ces différences de compréhension n'ont pas influencé la lecture et l'interprétation des questionnaires en raison de la grande diversité des questions et de la possibilité de réponse libre. Cela a ainsi permis de limiter ce biais et de repositionner la patiente dans le bon cadre d'interprétation de sa situation.

Chronologie

Après lecture de nombreux questionnaires, il s'est avéré que certaines questions nous semblant claires, manquaient finalement de précisions quand à la réponse attendue ; en effet, avec la question « Utilisez-vous actuellement une contraception ? » (Question 10), nous désirions savoir si la patiente utilisait une contraception avant d'apprendre sa grossesse. Mais cette différence de compréhension était rattrapée par les questions 17 à 20 où la patiente signalait souvent en texte libre « être tombée enceinte avec », permettant alors de repositionner la patiente dans le bon cadre d'interprétation.

De même pour les questions 11 et 12 « Quel moyen de contraception utilisez-vous ? » et « Avez-vous changé de contraception dans les 6 derniers mois ? », certaines patientes donnaient la contraception prescrite durant le séjour hospitalier (pose d'implant notamment), mais la patiente rajoutait fréquemment dans le texte libre que le changement avait eu lieu le jour présent.

Distribution du questionnaire

Le questionnaire a été proposé en systématique à toutes les patientes entrant en hôpital de jour pour réalisation d'une IVG, qu'elle soit médicamenteuse ou par aspiration. Il était distribué par les infirmières ou aides-soignantes du service, qui expliquaient alors succinctement la raison du questionnaire.

Analyse des résultats de l'étude

Enregistrement des données

Les données des questionnaires ont été rentrées dans un tableau Excel©. Chaque question a été rédigée de manière à obtenir une réponse numérique, binaire, ou qualitative.

Les questions ont donc été analysées sur le mode quantitatif, binaire ou qualitatif. Dans le cas des réponses à choix multiples, les différentes possibilités de réponse à chaque question étaient traitées une par une sur le mode binaire afin de faciliter l'analyse statistique.

L'analyse statistique a été réalisée par le centre d'études et de recherche en informatique médicale (CERIM) de Lille.

Méthode d'analyse statistique

L'analyse des variables qualitatives a été exprimée en pourcentage de patientes, et les variables quantitatives, par leur moyenne accompagnée de l'écart type, parfois associées à la médiane et aux quartiles.

Afin de comparer les variables qualitatives des questions à choix multiples, le test de comparaison du Khi2 a été utilisé lorsque les valeurs attendues étaient supérieures à 5. Si les valeurs attendues étaient inférieures à 5, le test de Fisher était utilisé.

Pour comparer les variables quantitatives, le test de Wilcoxon a été utilisé, les valeurs attendues étant inférieures à 30.

ANALYSE STATISTIQUE

Taux de réponse

Le questionnaire a été distribué du lundi 17 juin au vendredi 30 août 2013. Le nombre de patientes hospitalisées durant cette période d'après l'agenda de programmation d'hospitalisation du service s'élève à approximativement 700 patientes (300 à Jeanne de Flandres, 250 à Roubaix et 150 à Lens). 334 questionnaires ont été recueillis, tous centres confondus, soit 47% de réponse.

Ce taux de réponse peut être expliqué par différents points :

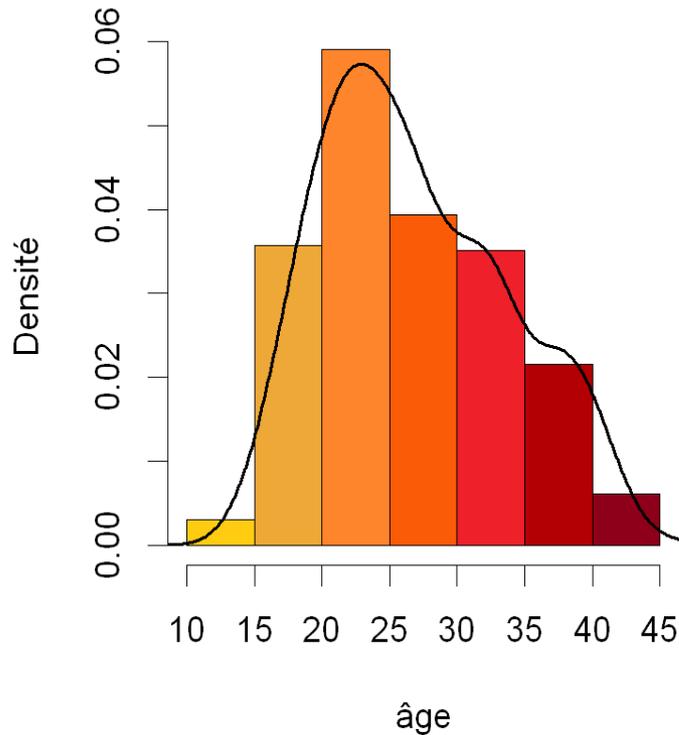
- l'oubli de distribution des questionnaires responsable en grande partie de ce taux, en raison de la difficulté à encadrer 3 centres différents ;
- le refus de la patiente de participer à l'étude ;
- la longueur apparente du questionnaire ayant pu décourager certaines patientes à y répondre ;
- la barrière linguistique.

Les 334 questionnaires recueillis ont été interprétés.

ANALYSE DEMOGRAPHIQUE ET SOCIOLOGIQUE

Âge

L'âge minimum retrouvé était de 14 ans, l'âge maximum, de 45 ans, la médiane à 26 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 26,9 ans (+/- 6,86 ans).



Graphique 4: Répartition des femmes par tranche d'âge

Lieu de recrutement

39% de notre échantillon a été recruté sur le centre Jeanne de Flandres, 38% au centre hospitalier de Roubaix, et 23% au centre hospitalier de Lens, soit une répartition relativement équilibrée.

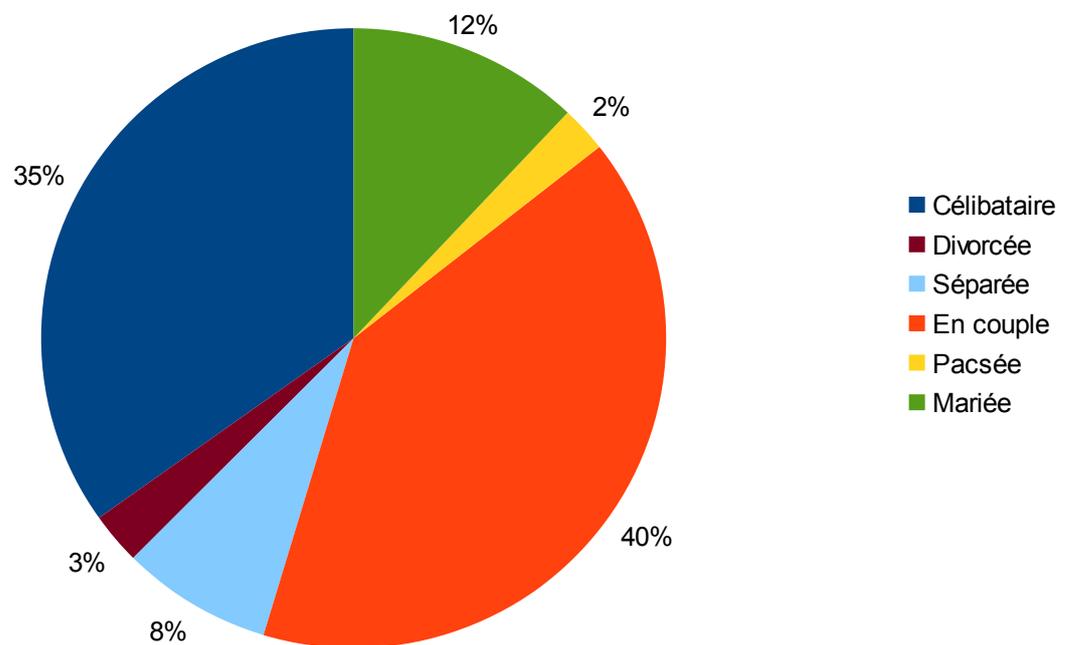
	Effectif	Pourcentage
Lens	77	23
Lille	128	38
Roubaix	129	39
Total	334	100

Tableau 3: Répartition des patientes en fonction du lieu de recrutement

Statut marital et durée du couple

Statut marital

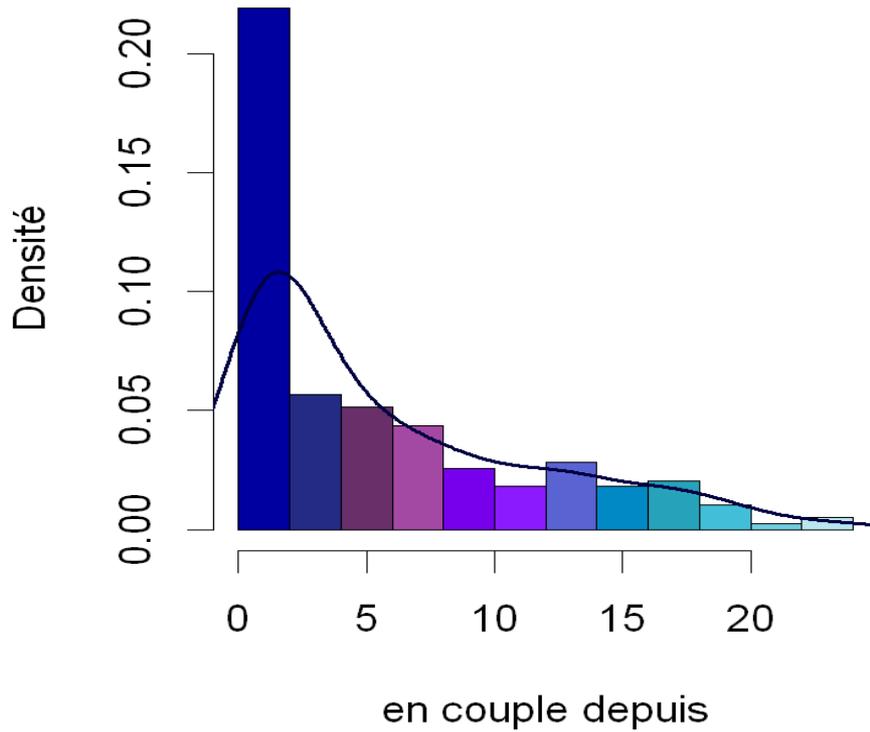
54% des patientes déclarent être en couple, mariées ou pacsées au moment de l'IVG, 46% déclarent être seules.



Graphique 5: Répartition selon la situation familiale

Durée du couple

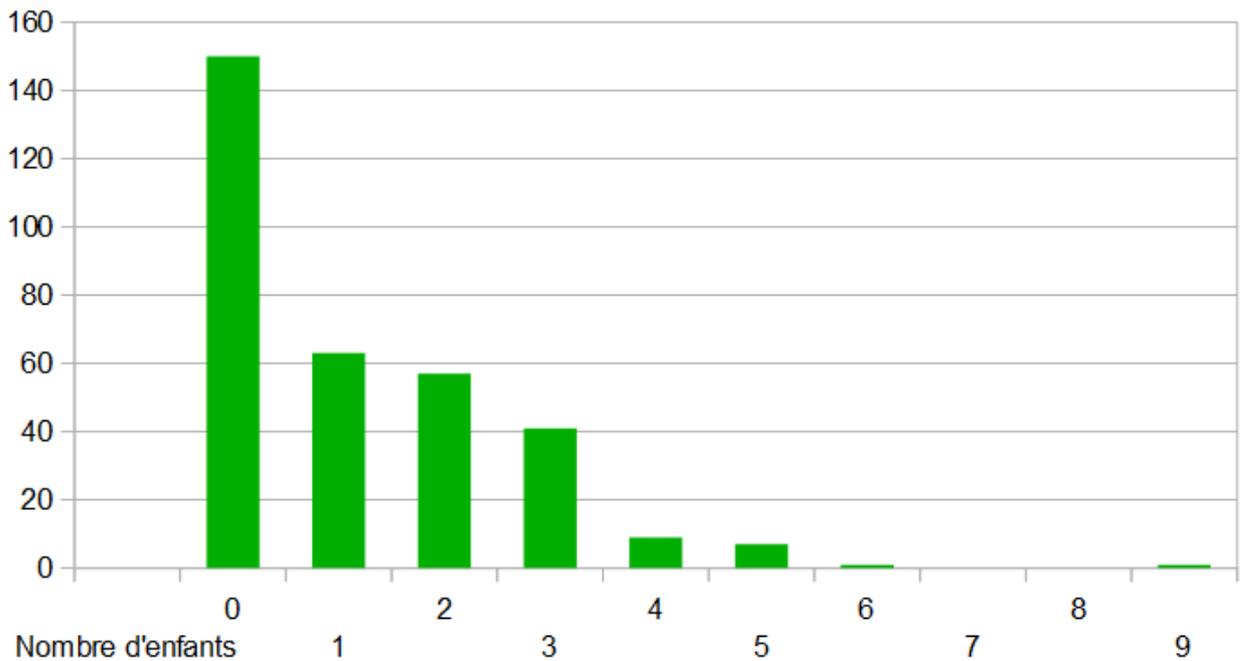
La durée moyenne du couple est de 5,7 ans (IC 95% [4,95-6,58]), allant de quelques mois à 24 ans, la médiane étant de 3 ans. On remarque que les couples jeunes ont plus souvent recours à l'IVG.



Graphique 6: Répartition de la population selon la durée du couple

Nombre d'enfants

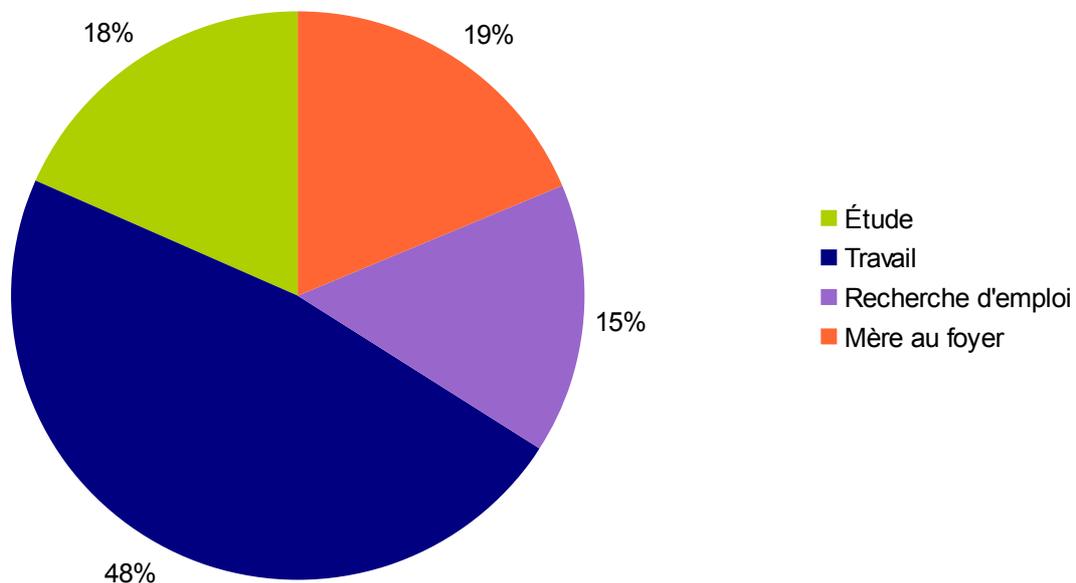
Le nombre d'enfants chez les femmes réalisant une IVG est d'en moyenne 1,17 (IC 95% [1,021 – 1,325]), la médiane est de 1, le maximum étant de 9 enfants chez 1 patiente, alors que 150 patientes, soit 46%, sont nullipares.



Graphique 7: Répartition selon le nombre d'enfants

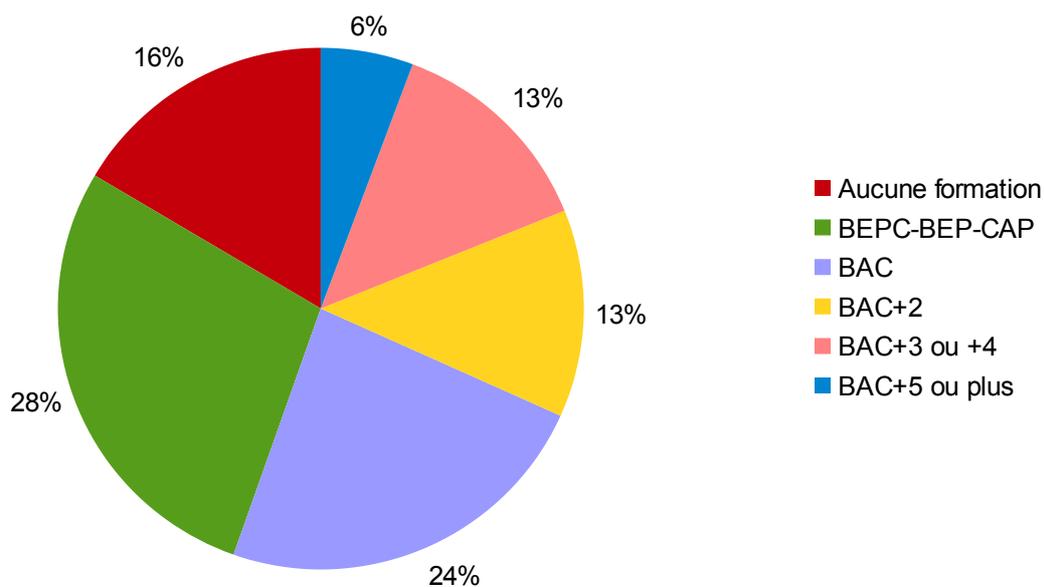
Statut professionnel et niveau d'étude

48% des patientes de notre échantillon déclarent exercer une profession, alors que 34% déclarent ne pas travailler, étant à la recherche d'un emploi ou mère au foyer.



Graphique 8: Répartition selon la situation professionnelle

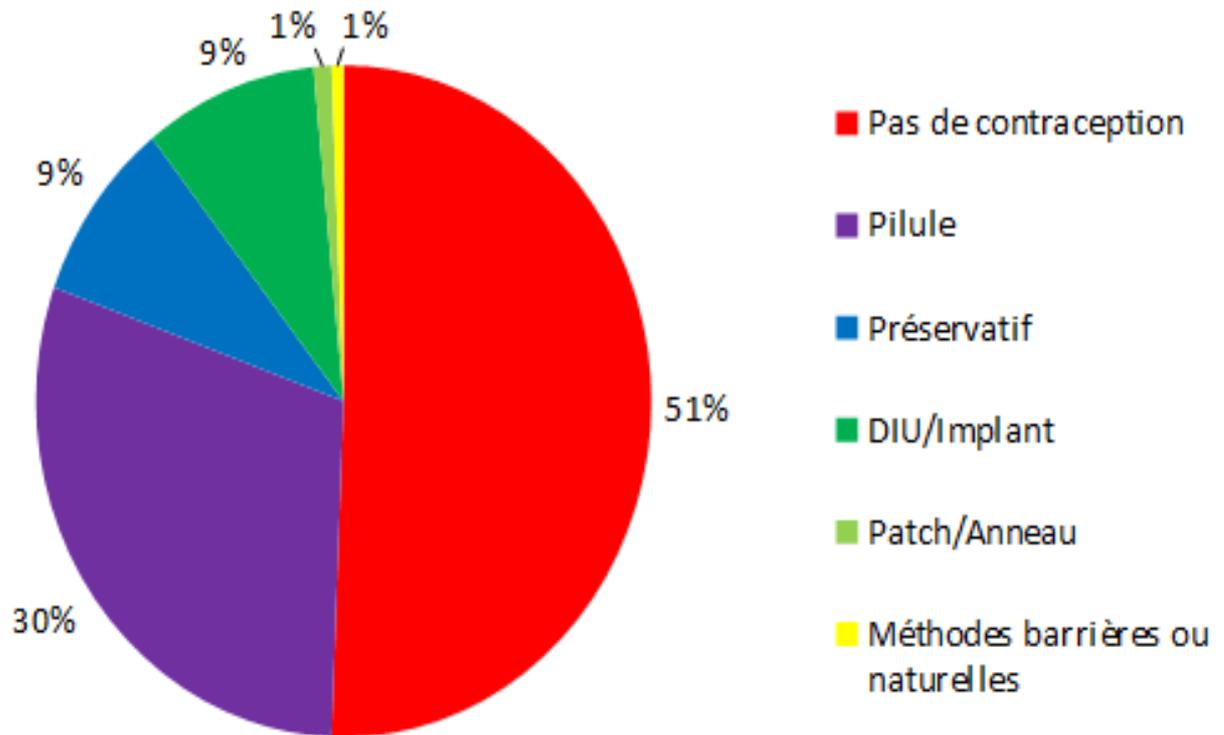
Plus de la moitié de l'échantillon déclare ne pas avoir plus de formation que le niveau BAC, alors que 20% déclarent avoir un niveau BAC+3 ou plus.



Graphique 9: Répartition selon le niveau d'étude

Méthode contraceptive utilisée

Plus de la moitié de notre échantillon n'utilisait pas de contraception avant d'être enceinte. Les 157 patientes restantes utilisent essentiellement la pilule comme méthode contraceptive dans deux tiers des cas.



Graphique 10: Répartition selon la méthode contraceptive utilisée

CONNAISSANCE ET AVIS SUR LA PILULE

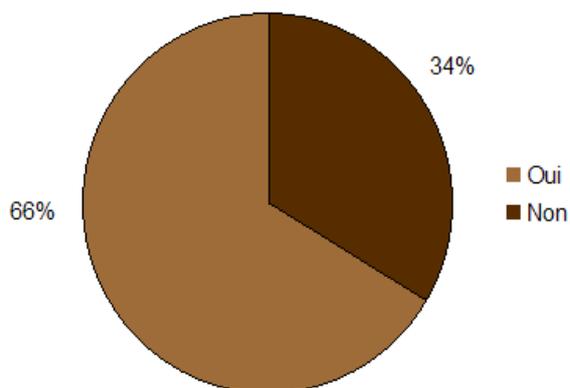
Avis sur la pilule

321 patientes ont donné leur avis sur la pilule. Parmi cet échantillon, 55% considèrent la pilule comme un moyen de contraception efficace (IC95% [49,4-60,7]), 18% la considèrent comme dangereuse pour la santé (IC95% [14,2-23,1]).

Avis	Effectif	Pourcentage
Elle est efficace	172	55,10%
Elle permet de diminuer l'acné	34	10,90%
Elle permet de diminuer les douleurs de règles	69	22,10%
Elle permet d'avoir une sexualité épanouie	26	8,30%
Total des patientes ayant émis au moins un avis positifs	209	67,00%
Elle est dangereuse	57	18,30%
Elle a trop d'effets secondaires	54	17,30%
Elle est compliquée à prendre tous les jours	126	40,40%
Elle est contraignante	61	19,60%
Elle est inintéressante	28	9,00%
Total des patientes ayant émis au moins un avis négatifs	198	63,50%

Tableau 4: Avis des femmes ayant réalisé une IVG sur la pilule

De plus, 66% de notre échantillon recommanderaient la pilule à une proche (IC95% [60,7-71,6]).



Graphique 11:
Recommandation de la pilule par les femmes ayant réalisé une IVG

Connaissance et avis sur les pilules de 3e et 4e générations

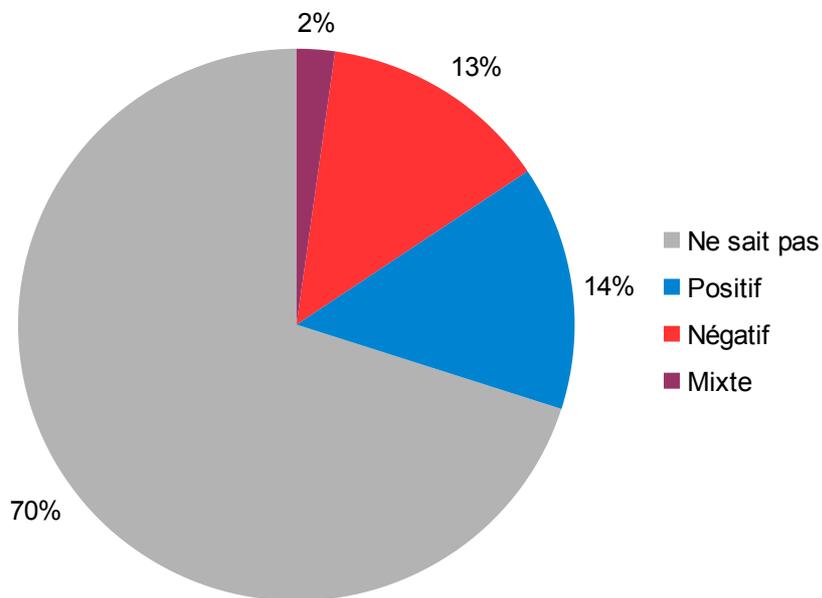
146 patientes, soit 46%, ne savaient pas qu'il existait plusieurs générations de pilules, et n'avaient par conséquent jamais entendu parler des pilules de 3e et 4e générations.

70% de notre échantillon ne savait donc pas quoi penser des pilules de 3e et 4e génération (IC95% [63-73,5]), 17,50% ont au moins un avis positif concernant les pilules de 3^e et 4^e générations, et 15,6% des patientes ont au moins un avis négatif concernant ces pilules.

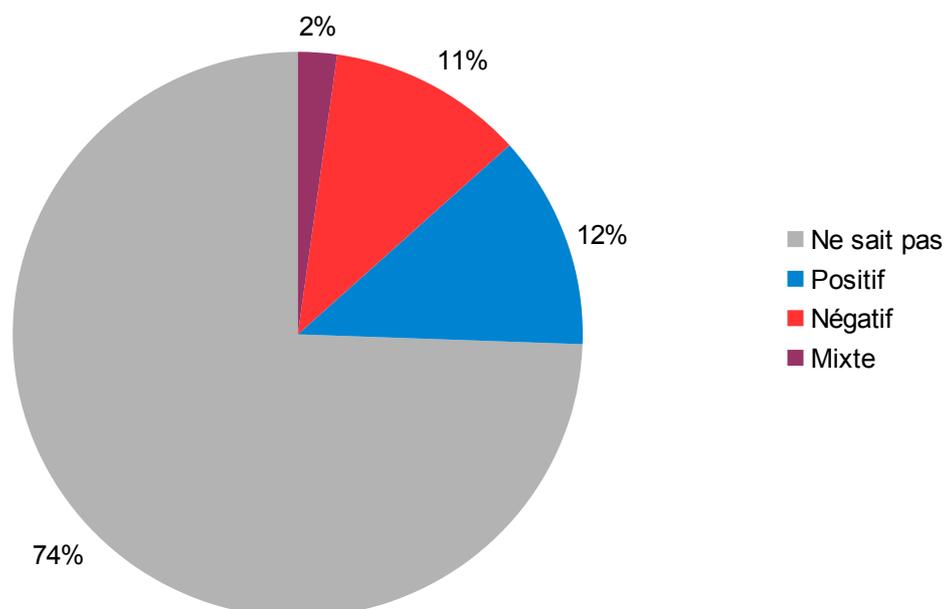
Avis	Effectif	Pourcentage
Ne sait pas	220	70,00%
Elle est pareille que les autres	42	13,40%
Elle a des effets associés intéressants	15	4,80%
<i>Total des patientes ayant émis au moins un avis positif</i>	55	17,50%
Total des patientes ayant un avis exclusivement positif	45	14,30%
Elle est dangereuse	35	11,10%
Elle a trop effets secondaires	22	7,00%
<i>Total des patientes ayant au moins un avis négatif</i>	49	15,60%
Total des patientes ayant un avis exclusivement négatif	42	13,40%

Tableau 5: Avis des patientes ayant réalisé une IVG sur les pilules de 3e et 4e générations

Lorsque l'on différencie les avis concernant les pilules de 3e et 4e générations en avis exclusivement positif ou négatif, on n'observe pas non plus de différence franche entre les 2 sous-groupes. Et cette distribution reste la même parmi les femmes utilisant comme méthode contraceptive la pilule.

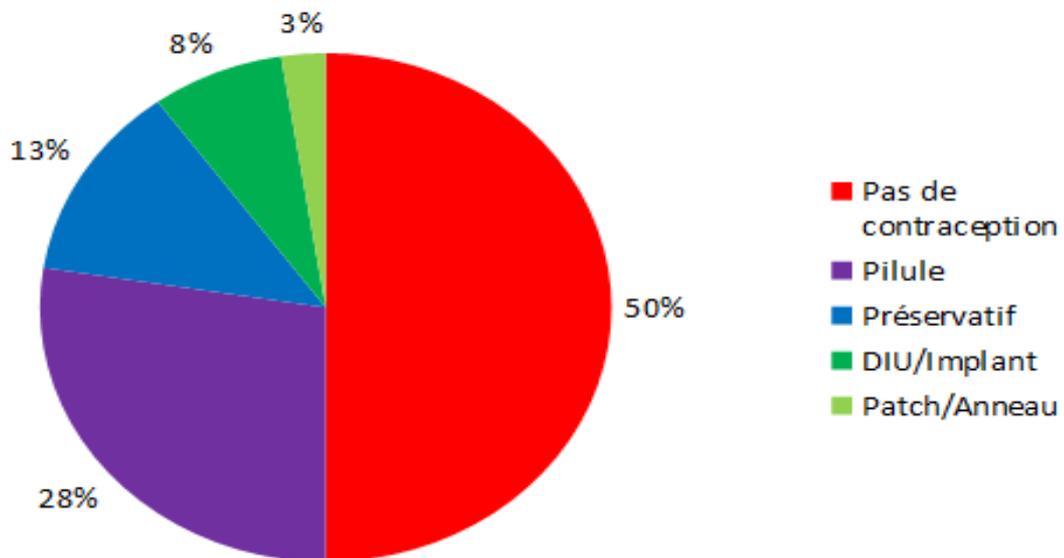


Graphique 12: Répartition des patientes selon leur avis concernant les pilules de 3e et 4e générations

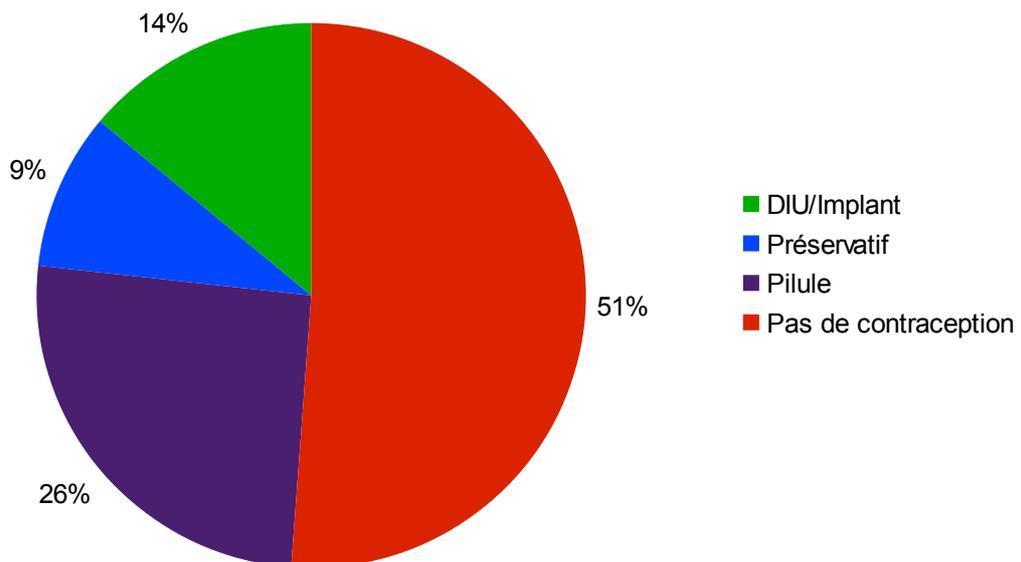


Graphique 13: Répartition des patientes utilisant la pilule selon leur avis concernant les pilules de 3e et 4e générations

Les méthodes contraceptives utilisées par les patientes ayant un avis exclusivement positif ou négatif sur les pilules de 3^e et 4^e générations sont sensiblement les mêmes que dans la population générale de notre échantillon concernant l'absence de contraception, la pilule et le préservatif.



Graphique 14: Méthode contraceptive utilisée chez les patientes ayant un avis négatif sur les pilules de 3 et 4e générations



Graphique 15: Méthode contraceptive utilisée chez les patientes ayant un avis positif sur les pilules de 3e et 4e générations

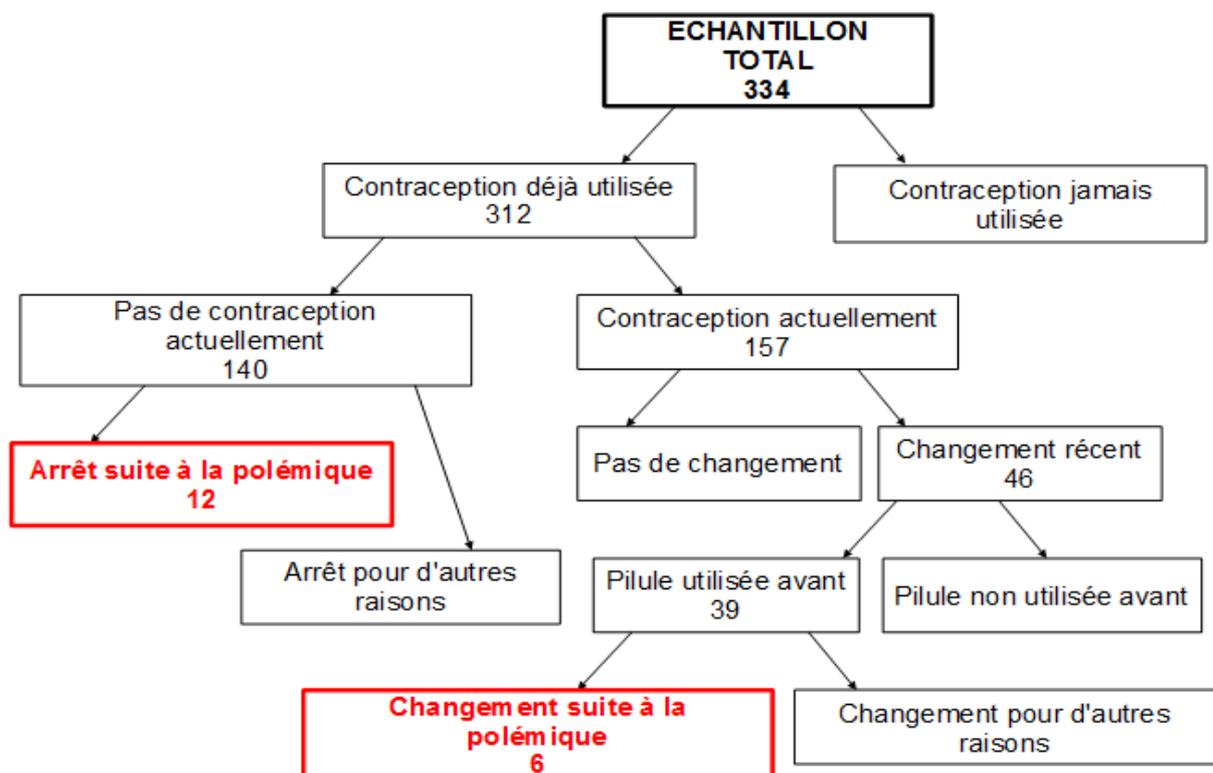
REPARTITION DE LA POPULATION DE NOTRE ECHANTILLON SELON L'UTILISATION D'UNE METHODE CONTRACEPTIVE

Notre échantillon porte sur 334 patientes. Sur la totalité, 312 patientes ont déjà utilisé une contraception, dont 157 qui en utilisaient une avant d'être enceintes, et 140 qui n'en utilisaient pas lorsqu'elles ont appris leur grossesse.

Sur les 140 patientes n'utilisant pas de contraception avant le début de la grossesse, 12 patientes déclarent avoir arrêté leur pilule dans les 6 mois précédents suite à la polémique sur les pilules de 3e et 4e générations.

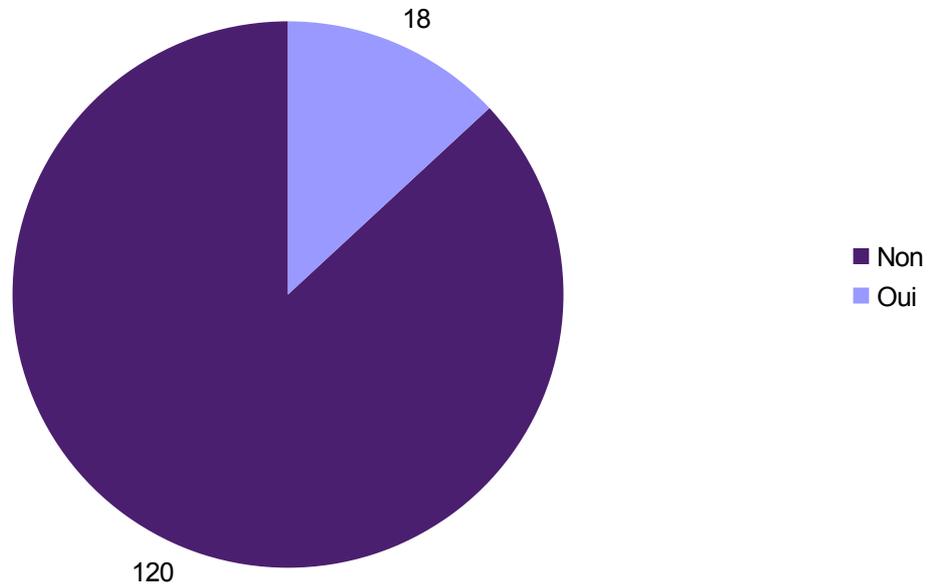
Parmi les 157 patientes sous contraception avant le début de la grossesse, 46 avaient changé de moyen contraceptif dans les 6 mois précédents, dont 39 qui utilisaient la pilule. Sur ces 39 patientes 6, déclarent avoir changé de contraception suite à la polémique sur les pilules de 3e et 4e générations.

Au total, cela fait donc 18 patientes (soit 5% de l'échantillon total) qui auraient arrêté ou modifié leur contraception dans les 6 mois précédents l'IVG, en raison de la polémique concernant les pilules de 3e et 4e générations.



Graphique 16: Distribution de la population en fonction de l'utilisation d'un mode contraceptif

Sur la totalité de notre échantillon, 138 patientes ont arrêté leur pilule avant d'être enceintes, dont 18 suite à la polémique (soit 13%).



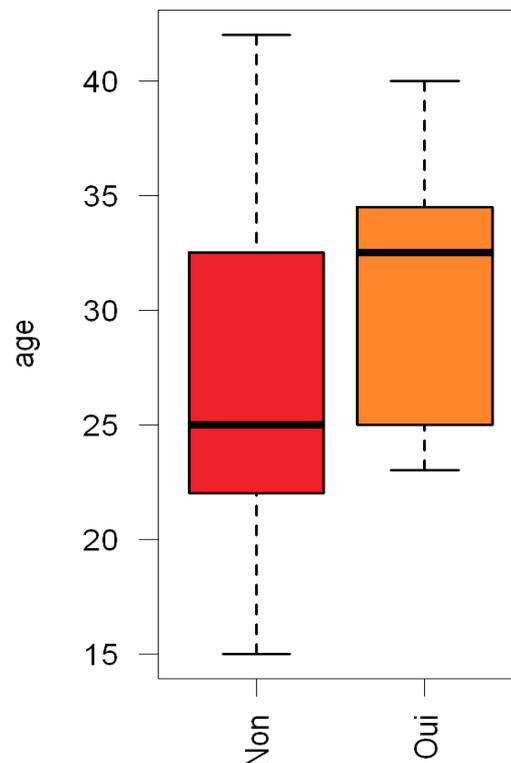
Graphique 17: Répartition de la population selon qu'elle ait arrêté la pilule suite à la polémique ou non

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AYANT ARRÊTÉ LA PILULE EN RAISON DE LA POLEMIQUE

Pour cela, le CERIM a comparé à l'aide des tests de Fisher, du Chi², et de Wilcoxon, les 18 patientes ayant arrêté leur pilule suite à la polémique, aux 120 patientes ayant arrêté leur pilule pour d'autres raisons.

Âge

La moyenne d'âge des patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique est de $30,2 \pm 6,5$ ans, contre $26,9 \pm 6,4$ ans pour les autres patientes. **Les femmes ayant arrêté la pilule suite à la polémique sont donc plus âgées de 3 ans que les autres patientes, et selon le test non paramétrique de Wilcoxon, cette différence est significative ($p = 0,04$).**



Graphique 18: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction de leur âge

Lieu de recrutement

Sur la population des 138 patientes, 38 ont été recrutées à Lens, 44 à Lille, et 56 à Roubaix. Parmi les 18 patientes ayant arrêté leur pilule en raison de la polémique, 2 furent recrutées à Lens, 5 à Lille, et 11 à Roubaix.

L'analyse bivariée réalisée à l'aide du test exact de Fischer ne retrouve pas de différence significative ($p = 0,11$).

	Non		Oui		Total
	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>	
Lens	36	94,74%	2	5,26%	38
Lille	39	88,64%	5	11,36%	44
Roubaix	45	80,36%	11	19,64%	56
Total	120	-	18	-	138

Tableau 6: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction du lieu de recrutement

Statut marital et durée du couple

Statut marital

Sur les 138 patientes, 64 étaient en couple, et 74 étaient seules.

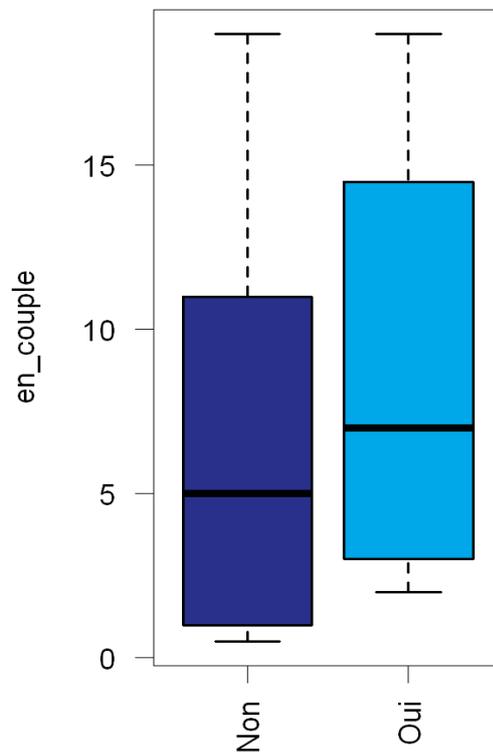
Que la situation maritale soit scindée en 2 catégories (en couple ou seule) ou dans les différentes catégories proposées dans le questionnaire (célibataire, séparée, divorcée, veuve, en concubinage ou en couple, pacsée, mariée, divorcée, veuve), il n'est pas retrouvé de différence significative selon que la patiente ait ou non arrêté sa pilule suite à la polémique ($p = 0,26$ avec le teste de Fisher).

	Non		Oui		Total
	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>	
Célibataire	52	92,86%	4	7,14%	56
Séparée	12	80,00%	3	20,00%	15
Divorcée	2	66,67%	1	33,33%	3
Veuve	0	-	0	-	0
En concubinage	38	84,44%	7	15,56%	45
Pacsée	3	75,00%	1	25,00%	4
Mariée	13	86,67%	2	13,33	15
Total	120	-	18	-	138

Tableau 7: Répartition des patientes ayant arrêté leur pilule en fonction de leur situation maritale

Durée du couple

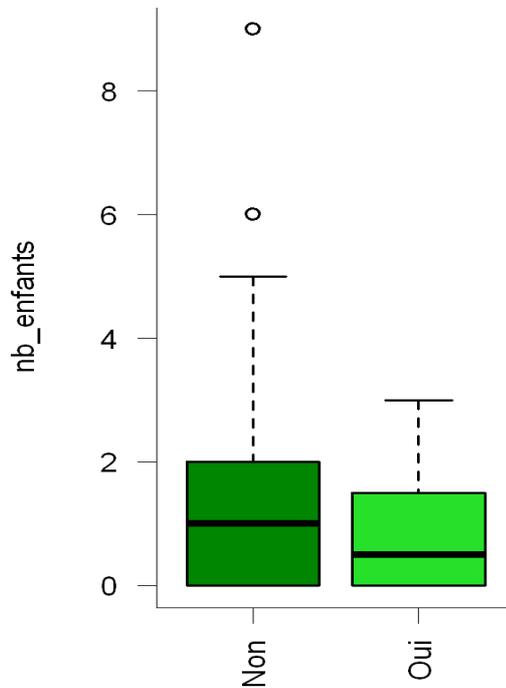
La durée moyenne du couple est de $9,7 \pm 7$ ans pour les patientes ayant arrêté leur pilule suite à la polémique, contre $5,82 \pm 5,7$ ans pour celles l'ayant arrêtée pour une autre raison., donc **les femmes ayant arrêté la pilule suite à la polémique sont en couple depuis plus longtemps ; cette différence est significative selon le test de Wilcoxon ($p = 0,04$).**



Graphique 19: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la durée du couple

Nombre d'enfants

Le nombre moyen d'enfants pour les patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique est en moyenne de 0,722, contre 1,317 pour les patientes ayant arrêté la pilule pour une autre raison. Cette différence n'est pas significative selon le test non paramétrique de Wilcoxon indépendant ($p = 0,13$).



Graphique 20: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le nombre d'enfants

Statut professionnel et niveau d'étude

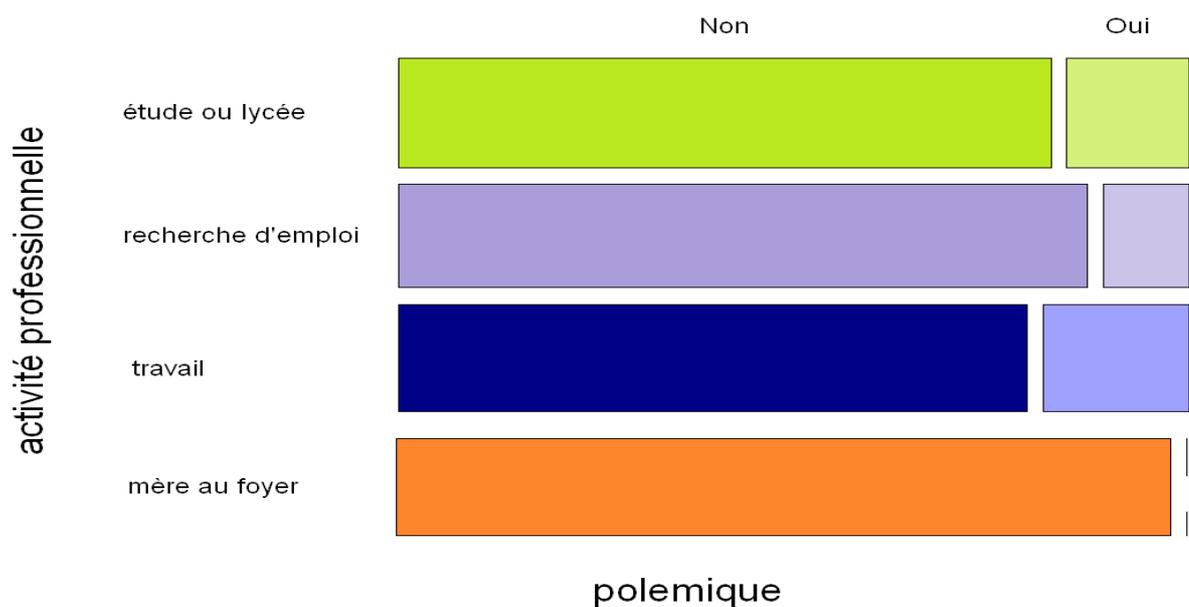
Statut professionnel

Parmi nos 138 patientes ayant arrêté la pilule, 19 déclarent être encore en étude, 18 sont en recherche d'emploi, 69 travaillent et 32 sont mères au foyer. La répartition selon que l'arrêt est dû ou non à la polémique est détaillée dans le tableau ci-dessous. **Les différences obtenues sont significatives d'après le test de Fisher exact ($p = 0,03$).**

Les patientes qui travaillent ont donc plus souvent arrêté leur pilule suite à la polémique (18,8% des 69 patientes) que celles qui sont à la recherche d'un emploi (11,1% des 18 patientes) ou mères au foyer (aucune).

	Non		Oui		Total
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Étude ou lycée	16	84,21%	3	15,79%	19
Recherche d'emploi	16	88,89%	2	11,11%	18
Travail	56	81,16%	13	18,84%	69
Mère au foyer	32	100,00%	0	-	32
Total	120	-	18	-	138

Tableau 8: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la situation professionnelle



Graphique 21: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon la situation professionnelle

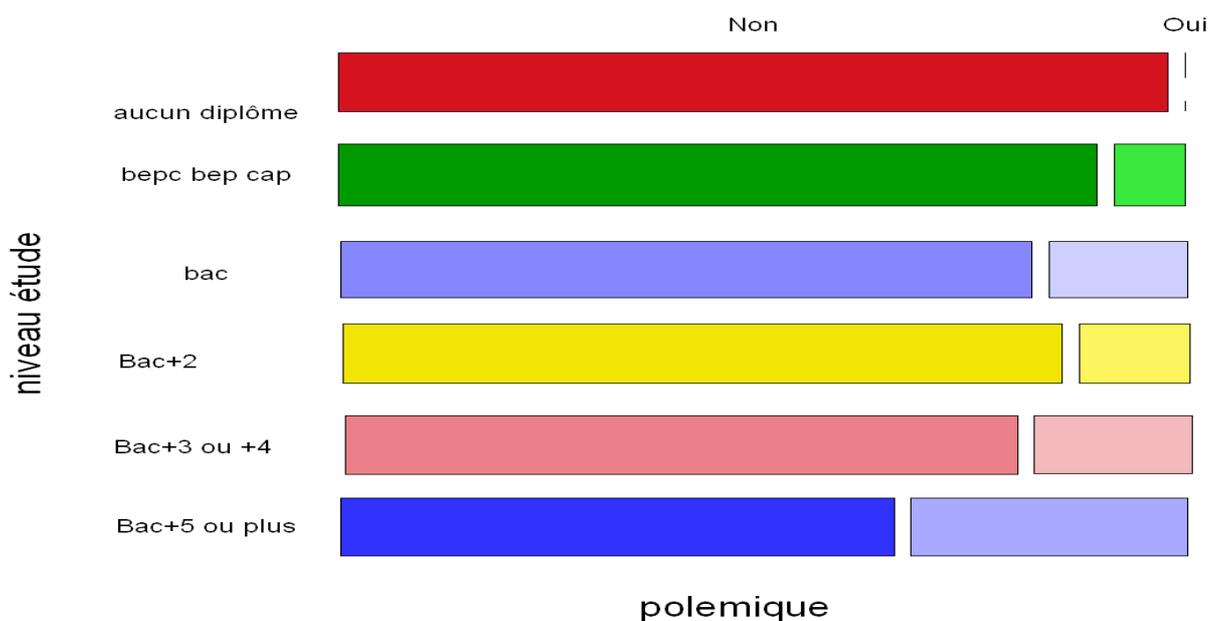
Niveau d'étude

Les résultats concernant le niveau d'étude des patientes évoquent un lien de causalité entre le niveau d'étude et l'arrêt de la pilule suite à la polémique. En effet, **plus le niveau d'étude est élevé, plus le pourcentage de patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique est élevé (0% pour les non diplômées, contre 33,3% pour les BAC +5 ou plus).**

D'après le test de Fisher exact, cette différence significative ($p = 0,05$).

	Non		Oui		Total
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Aucun diplôme	25	100,00%	0	-	25
BEPC / BEP / CAP	32	91,43%	3	8,57%	35
BAC	25	83,33%	5	16,67%	30
BAC +2	13	86,87%	2	13,33%	15
BAC +3 ou +4	17	80,95%	4	19,05%	21
BAC +5 ou plus	8	66,67%	4	33,33%	12
Total	120	-	18	-	138

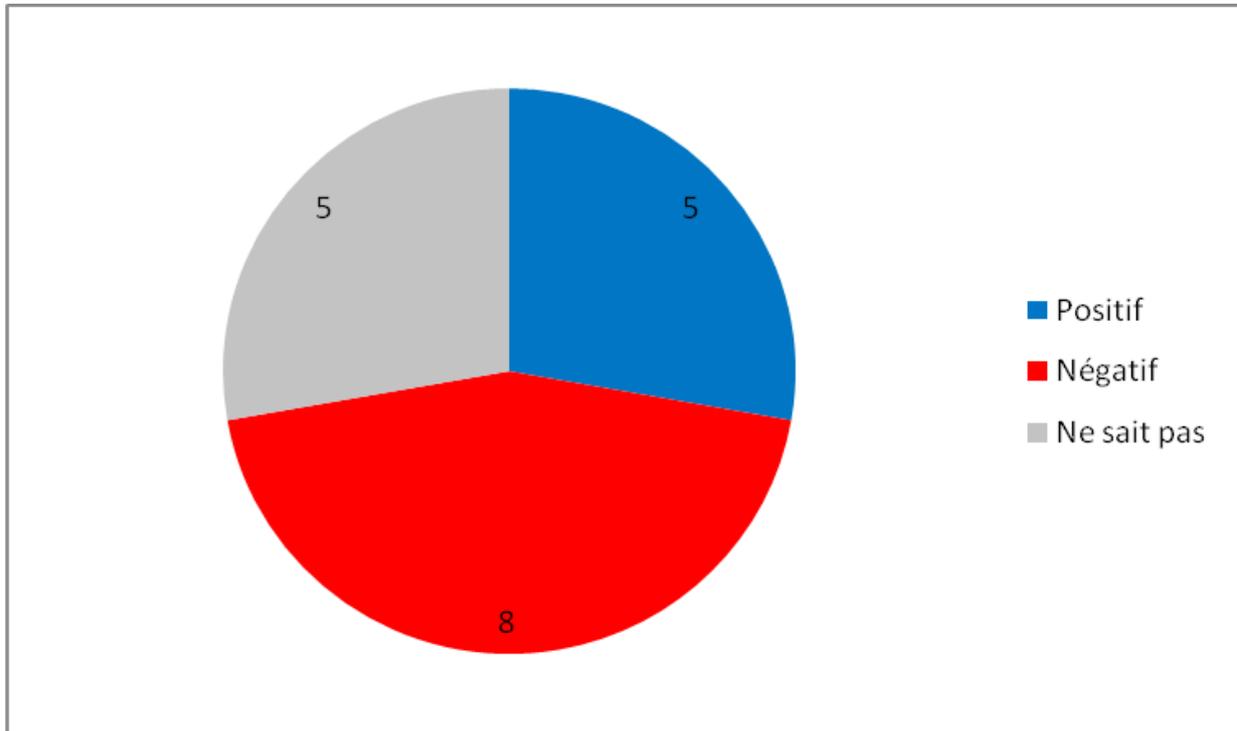
Tableau 9: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le niveau d'étude



Graphique 22: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule selon le niveau d'étude

Avis concernant les pilules de 3^e et 4^e générations

Près de la moitié des patientes ayant arrêté leur pilule suite à la polémique ont un avis négatif sur les pilules de 3^e et 4^e générations. Toutefois, un quart de ces patientes ont un avis positif concernant ces pilules, et déclarent tout de même avoir arrêté leur pilule suite à la polémique.



Graphique 23: Répartition des patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique selon leur avis sur les pilules de 3^e et 4^e générations

DISCUSSION

Méthodologie

Choix du lieu de recrutement

Le choix d'une étude multicentrique avait pour but d'agrandir l'échantillon, tout en limitant les potentiels biais de sélection géographique. Mais cette décision a eu pour inconvénient un oubli de distribution important en raison des difficultés à encadrer 3 centres différents, ce qui a donc eu un impact sur le taux de réponse.

La population a été sélectionnée dans des centres d'orthogénie, et seules les patientes hospitalisées se sont vu proposer le questionnaire. Par conséquent, les patientes ayant réalisé une IVG médicamenteuse en cabinet libéral ou en consultation hospitalière n'ont pas fait partie de notre échantillon. L'objectif était de sélectionner les patientes ayant le temps de répondre au questionnaire, et d'augmenter le taux de réponse. Mais cela entraîne également un biais de sélection.

Choix du questionnaire

Le choix du questionnaire à choix multiple permettait de faciliter le traitement des données. Cela aurait pu limiter les réponses des patientes, mais l'ajout de textes libres permettait de l'éviter.

La réalisation d'un questionnaire long au premier abord a pu décourager certaines patientes pour y répondre. Il est vrai qu'il nous a été difficile de le réduire afin de ne sélectionner que les questions les plus importantes à l'étude de l'objectif principal. Cela a bien sûr eu un impact sur le taux de réponse.

Comme pour toute étude avec questionnaire, la barrière de la langue sélectionne forcément la population, et a également un impact sur le taux de réponse. Toutefois, notre sujet étant d'actualité française et passant par les médias français, cet impact est minimisé.

Analyse démographique et sociologique

La répartition par tranche d'âge retrouvée dans notre échantillon est similaire à la population bénéficiant d'une IVG au niveau national [11]. Il en est de même, concernant le statut marital par rapport aux résultats obtenus dans l'enquête nationale de la DREES de 2007 [9] : 45% des patientes déclaraient être en couple.

Concernant le niveau d'étude, dans l'enquête nationale de la DREES de 2007 [9], 36% des femmes avaient un niveau d'étude inférieur au baccalauréat, et seulement 22% déclaraient un niveau supérieur à BAC+2, contre 44% et 19% dans notre étude (Résultats détaillés en annexe 1). A noter que les calculs de l'enquête de la DREES avaient été réalisés sur les femmes de plus de 25 ans, qui ont majoritairement fini leurs études, alors que nous les avons réalisés sur tout l'échantillon, ce qui surestime la population ayant un niveau d'étude inférieur au baccalauréat, et sous-estime la population ayant un niveau supérieur à BAC+2. Toutefois, cela donne une idée de la représentativité de notre échantillon.

Concernant la méthode contraceptive utilisée avant la grossesse, en comparaison avec l'enquête nationale de la DREES de 2007 [9], les différences observées dans notre échantillon portent sur l'absence de contraception chez plus de la moitié des femmes, contre un tiers dans l'enquête nationale, et sur l'utilisation d'une méthode naturelle ou barrière bien moins fréquente que dans l'enquête nationale. Ces différences peuvent s'expliquer par une modification des pratiques contraceptives depuis 2007 [16 ; 32], ou par l'interprétation du terme « contraception », qui inclut ou non les méthodes naturelles et barrières selon les patientes.

Notre échantillon est donc proche de la réalité nationale. La durée du couple, le nombre d'enfants, le statut professionnel, n'ont pas été évalués au niveau national dans l'enquête de la DREES.

Dans notre étude, il est retrouvé que les couples les plus jeunes ont plus souvent recours à l'IVG : les femmes en couples depuis moins de 1 an sont très nettement majoritaires, ce qui paraît cohérent avec un accident contraceptif et un faible désir de grossesse. La répartition selon le nombre d'enfants va également dans ce sens, puisque 46% de notre échantillon est nullipare, ce qui correspond à une population jeune, ou à une durée de couple plus faible.

Connaissance et avis sur la pilule

Nous avons évalué les connaissances et le point de vue en matière de contraception orale des patientes hospitalisées pour une IVG. Les avis restent plutôt mitigés.

Concernant la pilule en général, en raison des nombreux critères proposés, et de la possibilité de réponses multiples, beaucoup de patientes annoncent plusieurs avis sur la pilule. Lorsque l'on sépare donc les différents types d'avis en 2 possibilités – avis positifs et négatifs – elles restent nombreuses à être dans les 2 catégories, ce qui nous fait obtenir un total 67% d'avis positifs, contre 63,5% d'avis négatifs.

Pour ce qui est de la pilule de 3e ou 4e générations, presque la moitié de notre échantillon ne connaissait pas l'existence de plusieurs générations de pilules. Par conséquent, 70% des patientes n'ont pas d'avis les concernant, 17,5% ont au moins un avis positif, et 15,6% au moins un avis négatif.

Lorsqu'on les différencie en avis exclusivement positif ou négatif, la répartition est équivalente entre les avis exclusivement positifs et négatifs, et un petit nombre de patientes ont un avis mitigé (évoquant des effets associés intéressants, mais des effets secondaires ou une dangerosité de ces pilules).

Les patientes utilisant la pilule comme méthode contraceptive n'ont pas plus souvent un avis positif sur les pilules de 3e et 4e générations.

Il n'y a pas de différence entre les profils contraceptifs des patientes ayant un avis sur les pilules de 3^e et 4^e générations exclusivement positif ou négatif, et nous n'avons pas observé de différence notable par rapport à la population générale de notre échantillon. L'avis que portent les femmes sur les pilules de 3e et 4e génération n'a pas de retentissement sur les méthodes contraceptives qu'elles utilisent.

Le résultat le plus significatif concernant l'avis des patientes sur la pilule reste encore la recommandation à une proche pour deux tiers de notre échantillon.

Répartition de la population selon l'utilisation d'une méthode contraceptive

18 patientes, soit 5,4% de notre échantillon total, ont arrêté la pilule suite à la polémique, 12 sans reprendre de moyen contraceptif à la suite, et 6 en changeant de contraceptif. nous avons choisi de réaliser l'analyse bivariée sans différencier ces 2 sous-groupes afin d'augmenter la puissance de notre étude. Ce choix ne devrait pas avoir d'impact sur les résultats obtenus, les périodes de changement contraceptif exposant à un risque plus élevé de grossesse [9].

Analyse bivariée

Cette analyse permet de comparer les 18 patientes de notre échantillon ayant arrêté la pilule suite à la polémique, aux 120 patientes ayant arrêté la pilule pour une autre raison.

Nous avons retrouvé des résultats significatifs portant sur l'âge, la durée moyenne du couple, le statut professionnel et le niveau d'étude.

Concernant les 2 premiers, On remarque que les femmes ayant arrêté la pilule suite à la polémique sont en moyenne **plus âgées** de 3 ans que les autres patientes (30,2 versus 26,9 ans). Pour **la durée du couple**, elle **est plus élevée** de 4 ans chez les patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique (9,7 versus 5,8 ans). Toutefois, ces 2 données sont liées, les femmes plus âgées étant souvent en couple depuis plus longtemps.

Concernant les 2 autres items (statut professionnel et niveau d'étude), on retrouve un phénomène qui semble étonnant : **les patientes ayant arrêté la pilule suite à la polémique ont tendance à travailler et à avoir un niveau d'étude plus élevé que les autres patientes**. Cette observation peut s'expliquer par le fait que les patientes travaillant et ayant un niveau d'étude plus élevé regardent et lisent plus souvent les informations, et étaient donc au courant de la polémique et des « dangers médiatisés » des contraceptifs oraux, qu'ils soient de 2^e, de 3^e, ou de 4^e générations. Ceci est évoqué dans l'étude récente de publiée en mai 2014 [16], retrouvant que les femmes ouvrières n'ont pas modifié leurs pratiques contraceptives suite à la polémique, alors que les femmes cadres, principales utilisatrices des pilules de 3^e et 4^e générations se sont principalement tournées vers le stérilet et les méthodes naturelles.

L'étude de l'avis de ces 18 patientes sur les pilules de 3^e et 4^e génération surprend en raison des 5 avis positifs sur ces pilules, ce qui peut montrer l'état d'incertitude dans lequel se trouvent les femmes concernant leur contraception. D'autre part, cela fait ressortir une autre possibilité : notre population ayant arrêté la pilule suite à la polémique est essentiellement plus âgée, en couple depuis plus longtemps, présente un niveau d'étude plus élevé et exerce plus aisément un travail ; en d'autre terme, cette population semble dans une situation conjugale et professionnelle plus stable. Il est possible que certaines patientes aient trouvé dans la polémique l'excuse qu'elles attendaient pour arrêter leur contraception orale.

Perspectives

Notre travail nous a permis de déterminer le profil des femmes ayant présenté une grossesse non désirée après une modification contraceptive suite à la polémique. Le professionnel de santé peut alors plus aisément déterminer à quelles patientes en particulier délivrer des informations supplémentaires concernant ce débat.

Dans notre étude, les femmes ayant présenté une grossesse non désirée suite à la polémique semblent être d'un niveau professionnel plus élevé, suivant plus fréquemment les informations et ayant été inquiétées par les données communiquées par les médias concernant les pilules de nouvelles générations. Des études complémentaires concernant ce profil particulier pourraient apporter des données supplémentaires.

Cela reflète les dangers potentiels de la médiatisation de la santé lorsque les explications scientifiques sont mal communiquées, ou que l'information se limite au roman d'une situation.

En cas d'augmentation conséquente du nombre d'IVG dans l'année 2013 (les chiffres nationaux officiels sortiront d'ici la fin de l'année 2014), il serait intéressant d'organiser des campagnes d'information afin d'informer de façon adaptée les femmes, et de corriger certaines contre-vérités énoncées durant la polémique.

Il est nécessaire de citer un autre effet de la polémique évoqué dans les études publiées récemment [16 ; 32] portant sur la modification du schéma contraceptif des françaises, qui restait peu diversifié jusqu'à maintenant. En effet, on remarque que les femmes se tournent actuellement plus fréquemment vers le stérilet, l'implant, ou des méthodes non hormonales. Il reste toutefois impossible de déterminer si cet effet perdurera.

CONCLUSION

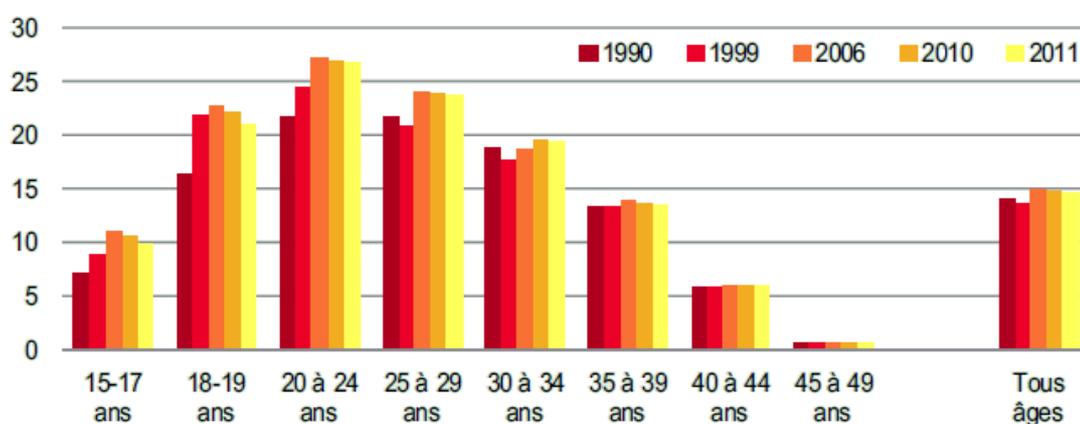
5,4% des femmes de notre échantillon déclarent avoir arrêté la pilule suite à la polémique. A l'échelle nationale sur 225 000 IVG par an, cela représente plus de 10 000 cas, et pourrait donc avoir un impact important. Ces femmes sont majoritairement dans une situation professionnelle et conjugale stable : elles sont plus âgées de 3 ans, en couple depuis plus longtemps (4 ans de plus), ont un niveau d'étude d'au moins BAC+2, et ont plus fréquemment un travail. Cette population suit probablement plus fréquemment les informations, et a donc sûrement suivi le débat médiatisé concernant les pilules de 3e et 4e générations.

Toutefois, il faudra attendre la fin de l'année 2014 pour obtenir les chiffres nationaux officiels du nombre d'IVG sur l'année 2013, afin de déterminer la bonne conduite à tenir sur le sujet.

Actuellement, un grand nombre d'études sur l'impact de la polémique sont publiées, évoquant toutes une modification claire des pratiques contraceptives des françaises, qui ayant moins confiance en la pilule qu'auparavant, se tournent vers d'autres méthodes contraceptives [16 ; 32].

ANNEXES

ANNEXE 1 : Statistique nationale des IVG : Enquête nationale de la DREES de 2011



Champ • France métropolitaine, régime général seul pour les IVG en ville.

Note • Les taux « tous âges » sont calculés comme le nombre total d'IVG sur le nombre de femmes de 15 à 49 ans.

Sources • DREES (SAE), ATIH (PMSI), CNAM-TS (ERASME), INSEE (ELP).

Graphique 24: Évolution des taux de recours à l'IVG de 1990 à 2011 selon l'enquête de la DREES

Régions	IVG hospitalières	Forfaits remboursés en centres de santé, établissements de PMI et de planification familiale	Forfaits remboursés en ville	Total IVG réalisées	IVG pour 1 000 femmes de 15 à 49 ans	IVG mineures pour 1 000 femmes de 15 à 17 ans
Île-de-France	41 881	621	11 968	54 470	18,1	11,8
Champagne-Ardennes	3 401	0	150	3 551	12,1	9,5
Picardie	5 074	0	433	5 507	12,7	12,3
Haute-Normandie	4 463	7	908	5 378	12,9	10,4
Centre	6 002	75	484	6 561	12,0	8,5
Basse-Normandie	3 480	0	170	3 650	11,8	10,1
Bourgogne	3 859	0	146	4 005	11,7	10,0
Nord - Pas-de-Calais	12 008	0	557	12 565	13,3	12,3
Lorraine	6 291	254	27	6 572	12,4	9,2
Alsace	4 806	6	175	4 987	11,5	8,4
Franche-comté	2 629	0	523	3 152	12,3	9,4
Pays-de-la-Loire	8 383	0	69	8 452	10,7	7,9
Bretagne	7 379	27	418	7 824	11,4	8,2
Poitou-Charentes	3 903	0	394	4 297	11,7	9,0
Aquitaine	8 112	287	1 606	10 005	14,1	10,0
Midi-Pyrénées	8 415	14	825	9 254	14,6	9,7
Limousin	1 946	0	1	1 947	13,1	10,8
Rhône-Alpes	16 692	161	2 344	19 197	13,3	8,3
Auvergne	3 082	4	215	3 301	11,8	9,3
Languedoc-Roussillon	9 440	0	907	10 347	17,8	13,6
Provence-Alpes - Côte d'Azur	18 220	247	4 559	23 026	21,3	13,9
Corse	1 043	2	198	1 243	18,0	9,8
France métropolitaine	180 509	1 705	27 077	209 291	14,6	10,5
Guadeloupe	3 274	0	876	4 150	41,4	27,1
Martinique	2 402	0		2 402	24,7	26,6
Guyane	1 420	0	536	1 956	32,4	29,9
La Réunion	3 350	0	1 158	4 508	20,5	20,6
Total DOM (hors Mayotte)	10 446	0	2 570	13 016	27,2	24,4
France entière (hors Mayotte)	190 955	1 705	29 647	222 307	15,0	11,0

Note • Les taux de recours des mineures concernent le nombre d'IVG chez les moins de 18 ans, rapporté aux femmes âgées de 15 à 17 ans.

Sources • SAE (DREES), PMSI (ATIH, calculs DREES), Erasme (CNAM-TS, y compris RSI et MSA), INSEE.

Tableau 10: Répartition des IVG par région en 2011 selon l'enquête de la DREES

ANNEXE 2 : Contre-indications des contraceptifs hormonaux

	Œstroprogestatifs	Progestatifs	
		Injectable	Non injectable
ATCD personnel de cancer du sein	■	■	■
Accidents TE veineux :			
- Aiguë	■	■	■
- ATCD	■	■	■
Accidents artériels (AVC, IDM)	■	■	■
Valvulopathie :			
- Compliquée	■	■	■
- Non compliquée	■	■	■
Thrombophilie	■	■	■
Diabète :			
- Non compliqué	■	■	■
- Compliqué ou > 20 ans d'évolution	■	■	■
HTA	■	■	■
Tabac :			
- < 35 ans	■	■	■
- > 35 ans	■	■	■
Dyslipidémie	■	■	■
Lupus	■	■	■
Migraine	■	■	■
Iatrogénie : anti-tuberculeux, anti-convulsivants, millepertuis,	■	■	■

Tableau 11: Contre-indications des contraceptifs hormonaux d'après les recommandations de l'HAS de juillet 2013

ANNEXE 3 : Contraception et risque thrombo-embolique

Annexe 3-1 : Les recommandations de l'HAS publiées en juin 2012

En 2002, la Commission de Transparence de la HAS a examiné les pilules de 3e génération dans le cadre de leur demande d'inscription en ville et aux collectivités, et avait conclu à une absence de différence d'efficacité entre les 2e et 3e générations sur la prévention des grossesses, un risque thromboembolique veineux entre les 2e et les 3e générations entre 1,5 et 2, et une impossibilité de conclure à une différence concernant les thromboses artérielles. La réévaluation d'octobre 2007 arrivait aux mêmes conclusions, mais à interpréter avec précaution en raison du niveau de preuve des résultats peu élevés de ce type d'études (méta-analyses et étude observationnelle). La Commission a donc conclu à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2e génération.

En 2011, la Direction Générale de la Santé a donc saisi la Commission de Transparence de la HAS concernant l'évaluation des contraceptifs oraux de 3e génération. 3 associations contraceptives (soit 53 spécialités de contraceptifs de 3e génération) sont concernés par la réévaluation : Désogestrel / Ethinylestradiol, Gestodène / Ethinylestradiol, et Norgestimate / Ethinylestradiol [21].

Les recherches documentaires ont porté sur les publications en français et anglais entre janvier 2008 et mars 2012 de la base de données Medline, la Cochrane Library, les recommandations, et les sociétés savantes. La Commission de transparence de juin 2012 a conclu à :

- Une absence de différence d'efficacité significative entre les contraceptifs de 2e et 3e générations ;
- Une absence de différence significative de survenue d'IDM ou d'AVC chez les femmes en fonction du progestatif utilisé ;
- Un risque de survenue d'un accident thromboembolique veineux plus élevé avec les contraceptifs de 3e génération qu'avec ceux de 2e génération ;
- Une absence de différence entre les contraceptifs de 2e et 3e générations sur le plan de la tolérance clinique.

Annexe 3-2 : Les études Danoises de Lidegaard & al.

Lidegaard & al. ont donc réalisé deux études de cohorte danoise à l'aide d'un registre national de données [24 ; 25], incluant toutes les femmes âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les femmes incluses dans les 2 études avaient 15 à 49 ans ne présentaient pas de grossesse, d'antécédents cardiovasculaires, tumoral, de coagulopathie, de stérilisation, d'ovariectomie ou d'hystérectomie. Les patientes ayant présenté un accident thrombo-embolique dans les semaines suivant une intervention chirurgicales ont été exclues, ainsi que celles bénéficiant d'une stimulation ovarienne.

Risque thrombo-embolique veineux

Cette étude s'est focalisée sur la période qui suit l'apparition des contraceptifs contenant de la drospirénone, soit après 2001. Au total, 8 millions de femmes furent incluses, et 4307 événements thrombo-emboliques veineux furent recensés.

Les femmes sous contraception oestroprogestative (tout type confondu), ont 3,7 pour 10 000 femmes plus de risque de présenter un épisode thrombo-embolique que les patientes n'utilisant de pas de contraception oestroprogestative. En comparaison avec les femmes n'utilisant pas d'oestroprogestatif, le risque relatif (RR) de présenter un accident thrombo-embolique veineux varie selon la dose d'EE, ou le progestatif utilisé :

- Avec 30µg d'EE et du Lévonorgestrel, RR = 2,19 [IC95% 1,74-2,75] ;
- Avec de l'EE biphasique à 30-40µg et du Lévonorgestrel, RR = 2,28 [IC95% 1,85-2,83] ;
- Avec du Désogestrel et 30µg d'EE, RR = 4,21 [IC95% 3,63 -4,87], et avec 20µg d'EE, RR = 3,26 [IC95% 2,88-3,69], soit une différence significative en fonction de la dose d'EE ;
- Avec du Gestodène et 30µg d'EE, RR = 4,23 [IC95% 3,87-4,63], et avec 20µg d'EE, RR = 3,50 [3,09-3,69], soit une différence significative en fonction de la dose d'EE ;
- Avec avec de la Drospirénone et 30µg d'EE, RR = 4,47 [IC95% 3,91-5,11], et avec 20µg d'EE, RR = 4,84 [3,19-7,33], soit une absence de différence significative en fonction de la dose d'EE.

En comparaison avec les contraceptifs contenant du Lévonorgestrel, l'utilisation d'un progestatif de 3e ou 4e génération est associée à un risque 2 fois plus élevé de présenter un accident thromboembolique veineux, avec une différence significative ($p < 0,001$) :

- Pour le Désogestrel, RR = 2,24 [IC95% 1,65-3,02] ;
- Pour le Gestodène, RR = 2,12 [IC95% 1,6-2,8] ;
- Pour la Drospirénone, RR = 2,09 [IC95% 1,6-2,8].

Le risque thrombo-embolique artériel

Dans cette étude, 1,6 millions de femmes furent incluses, 3331 AVC, et 1725 IDM furent recensés. Les incidences de l'AVC et de l'IDM chez les femmes sous contraception hormonale et n'utilisant pas de contraception hormonale, est similaire : pour l'AVC, 21,4 vs 24,2 pour 100 000 femmes (OR = 1,04 [IC95% 0,95-1,15]), et pour l'IDM, 10,1 vs 13,2 pour 100 000 femmes (OR = 0,99 [IC95% 0,86-1,13]).

En comparaison avec les femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, le RR de présenter un AVC ou un IDM n'est pas influencé par la génération du progestatif utilisé, variant de 1,4 à 2,2 pour l'AVC, et de 1,33 à 2,28 pour l'IDM. En revanche, il varie en fonction de la dose d'EE :

- Avec 50 μ g d'EE, RR = 1,97 [IC95% 1,45-2,66] pour l'AVC, et 3,73 [IC95% 2,78-5] pour l'IDM ;
- Avec 30-40 μ g d'EE, RR = 1,75 [IC95% 1,61-1,92] pour l'AVC, et 1,88 [IC95% 1,66-2,13] pour l'AVC ;
- Avec 20 μ g d'EE, RR = 1,6 [IC95% 1,37-1,86] pour l'AVC, et 1,4 [IC95% 1,07-1,81] pour l'IDM.

Toutefois, cette différence n'est significative que pour l'IDM ($p < 0,001$, et $p = 0,24$ pour l'AVC).

Annexe 3-3 : La méta-analyse de CQ Wu & al.

Leur méta-analyse compare donc les oestroprogestatifs contenant de la drospirénone aux oestro-progestatifs contenant du lévonorgestrel [26]. Pour cela, ils ont recherché des études sur de nombreuses bases de données (la Cochrane Library, Dissertation & Abstracts, EMBASE, CINAHL, HealthStar, Medline, and the Science Citation Index) jusque novembre 2012, avec les mots clés suivants : « levonorgestrel », « desogestrel », « gestodene », « norgestimate », « drospirenone ». Ils ont analysé les études rédigées en anglais ou français, et portant sur une population anglaise. Au total, 22 études furent incluses, publiées entre 2003 et 2012.

Concernant le risque thrombo-embolique veineux, ils recensent :

- 5 études comparant la drospirénone au lévonorgestrel révèlent un risque thrombo-embolique plus important avec la drospirénone qu'avec le lévonorgestrel (23 à 136,7 pour 100 000 femmes, contre 6,64 à 92,1 pour 100 000 femmes, RR = 1,0-3,3) ;
- 3 études comparant la drospirénone au lévonorgestrel ne permettent pas de conclure ;
- 1 étude comparant la drospirénone à d'autres contraceptions orales est peu concluante ;
- 1 étude comparant la drospirénone à d'autres contraceptions orales, constate un RR à 6,4, soit un risque accru d'accident thrombo-embolique avec la drospirénone ;
- 3 études constatent un risque thrombo-embolique accru chez les utilisatrices de la drospirénone comparativement aux non-utilisatrices de contraception orale (37 à 54,7 pour 100 000, contre 78,3 à 93 pour 100 000).

Concernant le risque artériel, dans 2 études, la drospirénone est associée à une diminution du risque d'accident artériel de 50%, alors que les 2 autres études ne permettaient pas de conclure.

Annexe 3-4 : L'étude cas-témoins de Jick & al

Ils réalisent donc une étude cas-témoins américaine publiée à l'aide de la base de données PharMetrics entre 2000 et mars 2005 [27]. Elle compare le risque thromboembolique veineux des contraceptifs oraux contenant du désogestrel ou du norgestimate à ceux contenant du lévonorgestrel.

281 cas d'accidents thromboembolique veineux et d'embolie pulmonaire d'origine iatrogène ont été inclus (femmes de 15 à 39 ans). 1055 témoins y ont été associés (femmes ne présentant pas d'accident thrombo-embolique). Les odds-ratios non ajustés sont de 1,1 [IC95% 0,8-1,5] lorsque l'on compare le norgestimate au levonorgestrel, et à 1,7 [IC95% 1,2-2,4] lorsque l'on compare le désogestrel au lévonorgestrel. Les odds-ratios ajustés restent inchangés.

Exposure	Cases (%), n=281	Controls (%), n=1055	OR ^a	95% CI	Adjusted OR ^b	95% CI
Levonorgestrel	70 (25)	316 (30)	1.0	Reference	1.0	Reference
Norgestimate	124 (44)	511 (48)	1.1	0.8–1.5	1.1	0.8–1.5
Desogestrel	87 (31)	228 (22)	1.7	1.2–2.4	1.7	1.2–2.4

^a Conditional on age, index date.

^b Adjusted for fibroids, endometriosis, menstrual disorders, hypertension, hyperlipidemia, CVD, diabetes, asthma, back pain, recent emergency room visits and recent physician visits.

Tableau 12: Comparaison du risque thromboembolique veineux du norgestimate et du désogestrel par rapport au lévonorgestrel : Odds ratio ajustés et non ajustés

Annexe 3-5 : Les études Française de Plu-Bureau and al.

Ces 2 méta-analyses françaises, publiées en 2013 portent sur les risques thromboemboliques veineux et artériels [28 ; 29] des contraceptions hormonales.

Celle concernant le risque veineux porte sur des études cas-témoins ou de cohorte entre 1982 et 2009 :

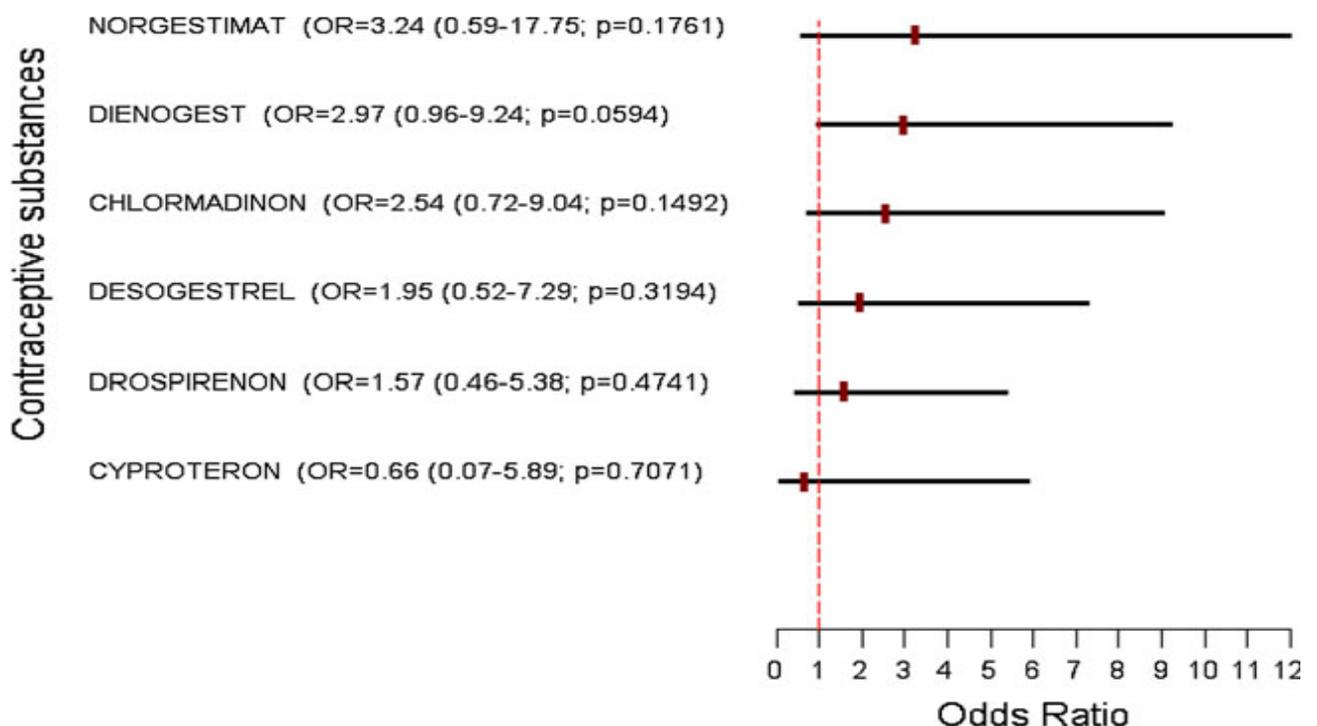
- 7 études comparant les pilules de 3e génération à celles de 2e génération, retrouvent un risque plus élevé d'accident veineux thromboembolique (OR = 1,7 [IC95% 1,4-2]) ;
- 8 études comparant les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone aux contraceptifs de 2e génération retrouvent un OR = 1,7 [IC95% 1,4-2,2] ;
- 7 études comparant les contraceptifs oraux contenant de l'acétate de cyprotérone aux contraceptifs de 2e génération retrouvent un OR = 1,8 [IC95% 1,4-2,3].

La méta-analyse concernant le risque artériel porte sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral :

- Concernant le risque d'IDM, elles révèlent une augmentation du risque de présenter un IDM chez les utilisatrices de contraceptifs oraux oestroprogestatifs, en comparaison avec les non utilisatrices (OR = 1,7 [IC95% 1,2-2,3]). En revanche, lorsque l'on compare les pilules de 2e et de 3e génération, il n'est pas retrouvé de différence significative (OR = 2,1 [IC95% 1,7-2,4], et OR = 1,8 [IC95% 1,6-2,1], p= 0,23).
- Concernant le risque d'AVC, il est également plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux oestroprogestatifs, que chez les non utilisatrices (OR = 1,8 [IC95% 1,2-2,8]). De même que pour le risque d'IDM, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les pilules de 2e et 3e générations (p = 0,99).

Annexe 3-6 : L'étude de cohorte allemande de Ziller & al.

Dans cette étude allemande [30], 68 168 patientes de 16 à 45 ans, sans antécédents thrombotiques, utilisant une contraception hormonale pour la première fois, furent incluses de 2005 à 2010 à partir d'une banque de donnée nationale. Dans l'année ayant suivi la prescription contraceptive, 38 patientes (0,06%) présentèrent un épisode thrombotique.



Graphique 25: Association entre le type de progestatif oral et l'incidence d'épisode thrombotique (en comparaison avec le levonorgestrel)

Annexe 3-7 : Les recommandations de l'ANSM

Les recommandations de l'ANSM de février 2014 évoquent donc que [31] :

- Les contraceptifs contenant du lévonorgestrel, du norgestimate, ou de la noréthistérone comprennent un risque plus faible d'accident thrombo-embolique veineux que les autres progestatifs. Part conséquent, la décision d'utiliser un contraceptif contenant un autre progestatif doit par conséquent être prise en concertation avec la patiente.

Progestatif	RR vs lévonorgestrel	Incidence estimée pour 10000 femmes par année d'utilisation
Non utilisatrices	-	2
Lévonorgestrel	Référence	5 à 7
Noréthistérone Norgestimate	1	5 à 7
Gestodène Désogestrel Drospirénone	1,5 à 2	9 à 12
Etonogestrel Norelgestromine	1 à 2	6 à 12

Tableau 13: Risque d'accident thromboembolique veineux associé aux contraceptifs hormonaux combinés

- Le risque thrombo-embolique veineux est plus faible avec les contraceptifs peu dosés en oestrogène.
- Aucun lien n'a été retrouvé entre le risque thrombo-embolique artériel et la dose d'oestrogène.
- Il n'est pas conseillé d'arrêter la prise d'une contraception orale oestroprogestative en l'absence de problème .
- Dans la plupart des cas, les bénéfices associées aux contraceptions hormonales sont supérieurs aux risques de survenu d'effets indésirables graves.
- le risque d'accident thrombo-embolique est maximal pendant la 1e année d'utilisation d'une contraception hormonale combinée

ANNEXE 4 : Questionnaire

Questionnaire distribué aux patientes hospitalisées pour réalisation d'une IVG médicamenteuse ou par aspiration dans les centres hospitaliers de Roubaix, Lens, et Jeanne de Flandres entre juin et août 2013.

En France, 225 000 femmes bénéficient d'une interruption volontaire de grossesse chaque année. Ce moment difficile pourrait peut-être être évité dans certaines situations. Nous vous demandons de remplir ce questionnaire de la manière la plus sincère et la plus complète possible. Il est anonyme. Les résultats de cette enquête, supervisée par les médecins du centre, seront analysés pour rechercher les cas où des interruptions volontaires de grossesses auraient pu être évitées. En cas de problème pour répondre aux questions, n'hésitez pas à faire appel à un membre du personnel soignant. Par avance, merci pour le temps consacré à ce questionnaire, et pour vos réponses.

Q1) Quel âge avez-vous ?

Q2) Quelle est votre situation actuelle ?

- Célibataire
- En concubinage
- Pacsé
- Mariée
- Divorcée
- Récemment séparé
- Veuve

Q3) Si vous êtes en couple, depuis combien de temps ?.....

Q4) Combien d'enfant(s) avez-vous ?

- 0 1 2 3 4 Plus. Précisez :

Q5) Que faites-vous dans la vie ?

- Étudiante Précisez dans quel domaine :
- Mère au foyer
- À la recherche d'un emploi
- Vous travaillez Précisez votre profession :

Q6) Quel est votre niveau d'étude ?

- Aucun diplôme
- BEPC, BEP, CAP
- BAC
- BAC +2
- BAC +3 ou 4
- BAC + 5 ou plus

Q7) À quand remonte votre dernière consultation gynécologique chez un gynécologue ou un médecin généraliste, ou une sage-femme, en dehors des consultations pour l'interruption de grossesse ? (Pour réalisation d'un frottis, ou renouvellement de pilule par exemple)

- Moins de 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Entre 1 et 2 ans
- Plus de 2 ans
- Vous n'avez jamais vu de médecin en consultation gynécologique

Q8) Avez-vous déjà utilisé une contraception ?

- Oui Non

Q9) Si non, pourquoi ? Puis passez directement à la question 21

- Vous n'en voulez pas.
 Votre ami/concubin/mari n'en voulait pas.
 Vous n'avez pas de relation suivie.
 Cela coûte trop cher.
 Vous l'estimez dangereuse pour la santé. Expliquez :

.....

- Vous n'avez jamais osé en parler à votre médecin ou votre gynécologue.
 Votre médecin/gynécologue a jugé que vous présentiez une contre-indication à la contraception que vous aviez choisie. Quelle contre-indication ?

.....

- Vous pensiez être stérile.
 Vous pensiez ne pas pouvoir avoir d'enfant vu votre âge.
 Autre raison. Précisez

.....

.....

Q10) Utilisez-vous actuellement une contraception ?

- Oui (dans ce cas, répondez aux questions 11 à 16)
 Non (dans ce cas, passez directement à la question 17)

OUI, j'utilise actuellement une contraception

Q11) Si oui, laquelle ou lesquelles ? (plusieurs réponses possibles)

- Pilule Laquelle ?
- Pilule du lendemain
- Stérilet
- Préservatif
- Implant
- Spermicide
- Méthode de températures
- Calcul de la date d'ovulation
- Retrait
- Autre. Précisez.....

Q12) Avez-vous changé de contraception dans les 6 derniers mois ?

- Oui
- Non (dans ce cas, passez à la question 21)

Q13) Utilisiez-vous la pilule auparavant ?

- Oui. Laquelle ?
- Non

**Si vous utilisiez la pilule auparavant, répondez aux questions 14 à 16.
Sinon, passez directement à la question 21.**

Q14) Qui vous avait prescrit votre pilule ?

- Un médecin généraliste
- Une sage-femme
- Un gynécologue

Q15) Pour quelle(s) raison(s) avez-vous arrêté votre pilule ? (plusieurs réponses possibles)

- Elle ne vous convenait plus.
Précisez :
- Vous présentiez trop d'effets secondaires. Lesquels ?
- Elle ne convenait plus à votre ami/concubin/mari. Précisez :
- Vous la trouviez trop dangereuse pour la santé.
Précisez :
- Suite à la polémique sur les pilules de 3^e et 4^e génération.
- Votre pilule a été retirée du marché.
- Votre pilule a été déremboursée.
- Votre médecin/gynécologue vous a demandé d'arrêter votre pilule pour une raison médicale.
Laquelle ?
- Autre. Précisez :

Q16) Lors de ce changement de votre contraception, avez-vous consulté votre médecin/gynécologue ?

- Oui
- Non

Maintenant, passez à la question 21

NON, je n'utilise pas de contraception actuellement

Q17) Depuis quand l'avez-vous arrêté ?

- Moins de 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Entre 1 et 2 ans
- Entre 2 et 5 ans
- Plus de 5 ans. Précisez :

Q18) Quelle était cette contraception ? (plusieurs réponses possibles)

- Pilule. Laquelle ?
- Pilule du lendemain
- Stérilet
- Préservatif
- Implant
- Spermicide
- Méthode de températures
- Calcul de la date d'ovulation
- Retrait
- Autres. Précisez.....

**Si vous utilisiez la pilule, répondez aux questions 19 et 20.
Sinon, passez directement à la question 21.**

Q19) Pourquoi l'avez-vous arrêtée ? (Plusieurs réponses possibles)

- Elle ne vous convenait plus.
Précisez :
 - Vous présentiez trop d'effets secondaires. Lesquels ? :
.....
 - Elle ne convenait plus à votre ami/concubin/mari. Précisez :
.....
 - Vous la trouviez trop dangereuse.
Précisez :
 - Suite à la polémique sur les pilules de 3^e et 4^e génération.
 - Votre contraception a été retirée du marché.
 - Votre contraception a été déremboursée.
 - Vous désiriez une grossesse.
 - Vous n'aviez pas de relation suivie.
 - Vous pensiez ne pas pouvoir tomber enceinte.
 - Votre médecin/gynécologue vous a demandé d'arrêter votre pilule pour une raison médicale.
Laquelle ?.....
 - Autre.
Précisez :
- Q20) Lors de l'arrêt de votre pilule, avez-vous consulté votre médecin/gynécologue ?**
- Oui
 - Non

Q21) Que pensez-vous de la pilule en général ? (Plusieurs réponses possibles)

- C'est une contraception efficace.
- C'est une de contraception que vous estimez dangereuse pour la santé.

Expliquez :

.....

- Elle entraîne des d'effets secondaires. Lesquels ?

.....

- Elle permet de diminuer les douleurs de règle.
- Elle permet de diminuer l'acné.
- Elle permet d'avoir une sexualité épanouie.
- Elle est trop compliquée à prendre tous les jours, et donc source d'oubli.
- Elle est contraignante car nécessite de consulter un médecin régulièrement pour son renouvellement.
- Elle ne vous intéresse pas car il existe beaucoup d'autres moyens de contraceptions à disposition.
- Autre :

.....

Q22) Recommanderiez-vous la pilule comme moyen de contraception à une amie/un membre de votre famille ?

- Oui
- Non
- Vous ne savez pas

Q23) Savez-vous qu'il existe plusieurs générations de pilules ?

- Oui
- Non

Q24) Si oui, vous a-t-on prescrit une pilule de 3^e ou 4^e génération ?

- Oui. Pourquoi ?
-
- Non

Q25) Que pensez-vous des pilules de 3^e et 4^e génération ? (plusieurs réponses possibles)

- Elles sont comme toutes les pilules.
- Elles sont dangereuses pour la santé. Expliquez :

.....

- Autre. Précisez :

.....

- Vous ne savez pas.

Q26) Que conseilleriez-vous à une amie/un membre de votre famille prenant une pilule de 3^e ou 4^e génération ?

- D'aller voir son gynécologue/médecin généraliste pour en discuter.
- D'aller voir son gynécologue/médecin généraliste pour changer de pilule.
- D'aller voir son gynécologue/médecin généraliste pour changer pour un autre moyen de contraception que la pilule.
- D'arrêter immédiatement sa pilule.
- De ne pas en changer si cette contraception lui va bien.
- Autre :

.....

- Vous ne savez pas.

Q27) Vous avez à présent terminé de répondre à ce questionnaire. Nous vous remercions pour vos réponses. Avez-vous des commentaires à ajouter ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

BIBLIOGRAPHIE

1. S. Cabut, P. Krémer, et P. Santi – La pilule de 3e génération en accusation – Le Monde Samedi 15 décembre 2012, 68e année, pages 1 à 3.
2. Le Monde – « Quatorze nouvelles plaintes contre des fabricants de pilule » - Le Monde le 24 janvier 2014
3. La Voix du Nord – Pilule de troisième génération : la fin du remboursement avancée au 31 mars – Jeudi 3 janvier 2013 page 25.
4. P. Krémer – Pilule : enquête sur ces médecins liés aux labo - Le Monde Vendredi 11 janvier 2013 pages 1 à 3 .
5. Les Echos - « Bruxelles somme la France de remettre la Diane35 sur le marché » - Les Echos.fr le 30 juillet 2013
6. Damien Stroka – Pilule : Marion Larat, « Femme de l'année » sans être « Wonderwomen » - Agence France Presse le 8 mars 2014
7. Le Figaro Santé – La crise des pilules n'a pas augmenté les IVG – lefigaro.fr le 6 novembre 2013
8. D. Serfaty – Contraception. Édition Elsevier Masson 2011.
9. L. Olier, A. Vilain, et al - « L'interruption volontaire de grossesse » - Revue Française des affaires sociales 2011/1
10. C. Rossier et al. - « Évolution du recours à l'interruption volontaire de grossesse en France entre 1990 et 2005 » - Population 2009/3 volume 64, pages 495 à 529
11. A. Vilain et MC. Mouquet – Les interruptions volontaires de grossesse en 2011 – Études et Résultats Juin 2013 N° 843
12. Collège National des Gynéco-Obstétriciens Français – Gynécologie Obstétrique. Édition Masson.
13. Haute Autorité de Santé – Contraception chez la femme adulte en âge de procréer. HAS Juillet 2013

14. N. Bajos, A. Bohet, and al. - La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? - Population & Sociétés N° 492 Septembre 2012
15. Haute Autorité de Santé – État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix des contraceptions proposées – HAS Avril 2013
16. N. Bajos and al. - La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? - Population & Sociétés N° 511 Mai 2014
17. Haute Autorité de Santé – Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire – HAS Juillet 2013
18. Haute Autorité de Santé - Contraceptifs oraux oestroprogestatifs : préférez les pilules de 1e ou 2e génération. HAS Novembre 2011
19. Prescrire - Contraceptifs oraux commercialisés en novembre 2012 - Prescrire Tome 32 N° 350 Page 905.
20. VIDAL, dictionnaire des médicaments 2013.
21. Haute Autorité de Santé – Commission de transparence – Contraceptifs oraux de troisième génération, réévaluation – Juin 2012
22. Prescrire – Contraception par oestroprogestatif – Prescrire Décembre 2012 ; Idées-Forces jusqu'au n°350
23. European Medicines Agency – European Medicines Agency to review third- and fourth-generation combined oral contraceptives – EMA/204 10/2013 ; 28 January 2013
24. Øjvind Lidegaard and al. – Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9 – BMJ 2011 Oct 25;343
25. Øjvind Lidegaard and al. – Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception – The New England Journal of Medicine 2012; 366: 2257–2266

26. CQ. Wu and al. – Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis : a systematic revue – BJOG 2013 Jun;120(7):801-10
27. Susan S. Jick and al. – Risk of nonfatal thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel – Contraception 73 (2006) 566-570
28. Geneviève Plu-Bureau and al. – Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : an epidemiological update – Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27/3 (2013) 25-34
29. Geneviève Plu-Bureau and al. – Hormonal contraceptives and arterial disease : an epidemiological update – Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27 (2013) 35-45
30. M. Ziller, V. Ziller, and al. – Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices : a patient database analysis – Arch Gynecol Obstet (2014) 289:413-419
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques – Lettre aux professionnels de santé 3 février 2014
32. APM International – Les françaises utilisent encore préférentiellement la pilule mais la connaissent mal – APM International, 15 mai 2014 à 17h10

AUTEUR : Nom : CHAIGNEAU

Prénom : Yaëlle

Date de Soutenance : 18 juin 2014

Titre de la Thèse : Patientes ayant réalisé une IVG suite à la polémique sur les pilules de nouvelle génération. Étude descriptive.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Polémique – Pilules de 3e et 4e générations – Interruption volontaire de grossesse – Risque thromboembolique

Résumé :

Patientes ayant réalisé une IVG suite à la polémique sur les pilules de nouvelle génération. Étude descriptive.

Contexte : En 2013, les centres d'orthogénie ont remarqué qu'une partie de la population réalisant une IVG déclarent avoir arrêté sa contraception orale suite à la polémique sur les pilules de 3e et 4e générations. L'objectif de cette étude était donc d'étudier les caractéristiques des patientes ayant réalisé une IVG dans les mois qui ont suivi la polémique.

Méthode : Une étude épidémiologique prospective a été réalisée à l'aide d'un questionnaire auprès des patientes hospitalisées pour IVG, dans 3 centres d'orthogénie du Nord-Pas-de-Calais.

Résultats : 334 patientes ont été incluses. Parmi elles, 138 ont arrêté leur pilule avant la grossesse, dont 18 (5,4% de l'échantillon total) suite à la polémique. En comparaison avec les patientes ayant arrêté leur pilule pour une autre raison que la polémique, celles l'ayant arrêté suite à la polémique sont plus âgées ($30,2 \pm 6,5$ ans vs $26,9 \pm 6,4$ ans ; $p = 0,04$) et sont en couple depuis plus longtemps ($9,7 \pm 7$ ans vs $5,82 \pm 5,7$ ans ; $p = 0,04$). Elles travaillent plus souvent ($p = 0,03$) et ont un niveau d'étude plus élevé ($p = 0,05$).

Conclusion : Notre étude nous a permis de cibler les femmes plus à risque de modifier leurs méthodes contraceptives suite à la polémique. Il semblerait donc que celle-ci a eu un réel impact sur les françaises et leurs pratiques contraceptives.

Composition du Jury :

Président : Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs : Professeur Denis VINATIER

Professeur Christophe BERKHOUT

Docteur Geoffroy ROBIN

Directeur de Thèse : Docteur Stéphane PEREZ