

*MINISTRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE*

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi



**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N° /..... /

THESE

**PRATIQUE DE LA CONTRACEPTION DANS LA
COMMUNE RURALE DE DIAFOUNOU TAMBACARA
DANS LA RÉGION DE KAYES AU MALI**

Présentée et soutenue publiquement le 24/09/2020 devant
la Faculté de Pharmacie

Par : M. Wonthy DOUCOURE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ÉTAT)**

Jury

Président : Pr Boubacar TRAORE
Membres : Pr Abdoulaye DJIMDE
: Dr SANGO Fanta SANGHO
Codirecteur : Dr Dominique P. ARAMA
Directeur : Pr Ibrahima TEGUETE

Dédicaces et Remerciements

Dédicaces

Au nom de DIEU

Clément et Miséricordieux

Louange à ALLAH SWT !

Le souverain du monde que nous adorons et dont nous implorons la très haute bénédiction.
Louange à ALLAH SWT et à son prophète MOHAMED (P. S. L) !

Qui a fait que je sois de ce monde et qui m'a apporté un soutien sans faille et le courage nécessaire pour me permettre de mener à bien mes quotidiens.

Permettez-moi chers parents, amis, encadreurs, en cette circonstance solennelle de vous adressée cette dédicace pour vous témoigner ma reconnaissance indéfectible à la suite de votre remarquable concours grâce auquel j'ai pu mener à ce travail.

Je dédie cette thèse à :

Mon père Hamedi Oury DOUCOURE:

Les mots sont incapables de traduire les liens qui unissent un enfant à ses parents. Ton amour bienveillant, ton dévouement, ta rigueur, et ta persévérance m'ont assuré une éducation fondée sur la probité, l'intégrité, la dignité. Tu as toujours souhaité pour tes enfants les meilleures études et les meilleures conditions de vie. Sans ton soutien inestimable ce travail n'aurait pas abouti.

A toi toute mon affection et ma gratitude éternelle. Puisse ce travail te donner une légitime fierté.

A ma mère Diaba SANGARE:

Ton affection, tes multiples prières et bénédictions m'ont permis de surmonter plusieurs obstacles de la vie quotidienne. Tu as consacré toute ta vie pour le bonheur de la famille. Trouve en ce travail, l'expression de la profonde affection. Que DIEU te préserve longtemps.

A mes frères et sœurs : Momo, Kanthio, Sira, Oury, Binta, Moussa, Malick, Talibé, Diallo, Simbala, Papou, Anthiou et Guessouma Je compte sur vous pour rendre les parents très fiers.

A ma très chère épouse, Adama DOUCOURE :

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé en toi la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que Dieu consolide longtemps notre union pour une vie sereine et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

REMERCIEMENTS

Mes vifs remerciements s'adressent :

A toute ma famille : oncles, tantes, frères, sœurs, cousins, cousines, neveux, nièces. Merci pour votre amour, pour toutes les prières que vous avez adressées à ALLAH SWT pour ma réussite. Je vous dédie cette thèse pour vous exprimer mes sincères reconnaissances et mon affection. Puisseons-nous rester une seule et même famille où règne plus d'entente et d'amour. J'espère que ce travail sera pour vous le témoignage de mon attachement fraternel.

A tous les enseignants de l'école fondamentale de Tambacara, du Lycée Mamadou Sarr, le corps professoral de la FAPH. Merci pour votre patience et votre rigueur, sans lesquelles il m'aurait été difficile de parvenir à cette étape.

A mes papas et tantis Diaby Rokia Doucoure, Boubacar Doucoure, Sallé Doucoure, Aminata Diakite, Koudjedji Doucoure qui m'ont soutenu durant toutes mes études de pharmacie je ne pourrais jamais vous oublier.

A tout le personnel de la pharmacie Wague de Bamako: Dr Mamadou Tékété, Dr Aboubakre, Dr Araba Coulibaly, Germaine Souko, Diarriaso Idrissa, Sidy, Dr Traoré, Dr Guindo NouH vous m'avez soutenu et je ne pourrais jamais vous remercier assez.

Un grand merci à la 9^{ème} Promotion du Numerus Clausus Pr N'Golo DIARRA, et à l'association des étudiants soninkés du Mali.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu.

Homages aux membres du jury

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Boubacar TRAORE

- **Professeur titulaire en Parasito-Mycologie à la Faculté de Pharmacie**
- **Responsable de l'Unité Paludisme et Grossesse et immunopathologie parasitaire du MRTC**
- **Ancien Premier assesseur de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS)**
- **Doyen de la Faculté de Pharmacie**

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines forcent l'admiration de tous.

Reconnaissez en ce travail le fruit de vos efforts et de vos encouragements.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Notre Maitre et Membre du Jury

Professeur Abdoulaye A. DJIMDE

- **Professeur titulaire en Parasitologie-Mycologie à la FAPH,**
- **Directeur du MRTC Parasitologie**
- **Chef de l'Unité d'Epidémiologie Moléculaire et de la Chimiorésistance (MEDRU/MRTC)**
- **Directeur du Programme DELGEME**
- **Membre de l'académie Africaine des sciences**

Cher maître, nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse. Veuillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maitre et Membres du jury

Docteur Sango Fanta Sangho.

- **Chargé du cours de Santé Publique à la FAPH de l'USTTB,**
- **Maitre-assistante en Santé Publique, Spécialité Santé Communautaire,**
- **Directrice Générale Adjointe de la DPM,**
- **Détentrice d'un master en Santé Communautaire internationale,**

Nous sommes honorés de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR :

Dr DOMINIQUE P. ARAMA

- **Maitre-assistant en Chimie Thérapeutique à la FAPH de l'USTTB**
- **En service à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), Division réglementation et suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique**

Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher maître recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,

Professeur Ibrahima TEGUETE

- **Maître de Conférences Agrégé en gynécologie obstétrique à la FMOS,**
- **Chef de service de Gynécologie du CHU Gabriel TOURE**
- **Secrétaire général de la Société Africaine de Gynécologie Obstétrique (SAGO),**

Vos qualités d'homme de science et votre clairvoyance, votre assiduité et votre rigueur scientifique ont forgé notre admiration et ont suscité notre désir d'être compté parmi vos disciples.

Cher maître, nous sommes reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Plus qu'un honneur, c'est un plaisir de vous côtoyer. La qualité de votre enseignement, votre grande culture scientifique font de vous un grand maître de référence et admiré de tous.

Honorable maître, la probité, l'honnêteté, le souci constant du travail bien fait, le respect de la vie humaine, le sens social élevé, la rigueur, la faculté d'écoute sont des vertus que vous incarnez et qui font de vous un grand médecin.

Merci pour votre disponibilité au quotidien.

Puisse le Seigneur vous accorder santé et longévité afin de rendre meilleure l'École Malienne de gynécologie obstétrique.

Liste des sigles et abréviations

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

CHC : Contraceptifs hormonaux combinés

CIC : Contraceptifs Injectables Combinés

COC : Contraception Orale Combinée

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DMPA : Depot Medroxyprogesterone Acetate (Acétate de médroxyprogestérone **dépôt**)

DNG : Diénogest

DROSP : Drospirenone

E2V : Valérate d'estradiol

EDSM-V : Enquête Démographique et de Santé du Mali 5^e édition

EE : Ethinylestradiol

ENG : étonogestrel

FDA : Food and Drug Administration (Administration de la nourriture et des médicaments)

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

Gn-RH : Gonadotropin-Releasing Hormon

HCG : Hormone Gonadotrope Chorionique

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Hormone Lutéinisante

MEC : Critères médicaux d'éligibilité

MST : Maladies sexuellement transmissibles

MTEV : Maladies thromboemboliques veineux

NOMAC : Acétate de nomégestrol

OMS : Organisation mondiale de la santé

POP : Pilules progestatives pures

SHBG : Sex hormone binding globulin

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SPM : Syndrome prémenstruel

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I : Affinités de liaison relatives des progestatifs aux récepteurs des stéroïdes et aux protéines de liaison du sérum.....	35
Tableau II : La structure chimique des progestatifs et l'année d'introduction sur le marché.....	39
Tableau III. Ingrédients et formulations des contraceptifs hormonaux disponibles aux États-Unis	46
Tableau IV : Différentes catégories de critères médicaux d'éligibilité selon l'OMS.....	49
Tableau V : Progestatifs contraceptifs et effets extra-progestatifs (adapté de Regidor et Schindler.....	57
Tableau VI : Différents DIU disponibles ou en cours de développement.....	70
Tableau VII : Efficacité contraceptive avec le NuvaRing dans les essais non comparatifs et comparatifs (population ITT).....	76
Tableau VIII : Fréquence de la déclaration des événements indésirables par les femmes et de l'arrêt de l'utilisation du NuvaRing et des COC en raison d'événements indésirables	78
Tableau IX : Affections dans lesquelles les risques des COC l'emportent sur les bénéfices.....	83
Tableau X : Initiation de CO dans la période post-partum.....	90
Tableau XI : Répartition des patientes selon les caractéristiques sociodémographiques	114
Tableau XII : Répartition des utilisatrices actuelles de contraceptifs selon la durée	119
Tableau XIII : Délai d'interruption de la contraception selon la méthode contraceptive.....	120
Tableau XIV : Raisons d'interruption de la contraception selon les méthodes.....	121
Tableau XV : Analyse multivariée des facteurs influençant la non-utilisation de méthode contraceptive.	122
Tableau XVI : Prévalence d'utilisation de méthode contraceptive dans les pays africains	124

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Fréquence d'utilisation de la contraception à un moment quelconque par les femmes au Mali	31
Figure 2 : Réduction du dosage d'œstrogène des contraceptifs oraux au cours du temps.	32
Figure 3 : Structures chimiques des hormones synthétiques.	33
Figure 4 : Dispositif intra-utérin à l'indométhacine de cuivre (DIU).	67
Figure 5 : Mesures recommandées en cas de retard ou d'oubli de comprimés de COC.	101
Figure 6 : Efficacité des méthodes de planification familiale	103
Figure 7 : Utilisation de la contraception	115
Figure 8 : Profil de contraception selon les tranches d'âge	115
Figure 9 : Profil de contraception selon la gestité	116
Figure 10 : Profil de la contraception selon les groupes de parité.....	116
Figure 11 : Profil de la contraception selon l'allaitement.	117
Figure 12 : Répartition des femmes selon l'intervalle inter-génésique et le profil de la contraception (nullipares exclues de cette analyse).	117
Figure 13 : Durée d'utilisation selon le type de contraception	119
Figure 14 : Délai d'interruption de la contraception	120

Table des matières

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	21
1.1	Objectifs.....	24
1.1.1	Objectif général	24
1.1.2	Objectifs spécifiques	24
2	GENERALITES.....	26
2.1.	Rappels	27
2.1.1.	Le cycle menstruel	27
2.1.2.	Historique de la contraception.....	28
2.2.	Prévalence de la contraception dans le monde	30
2.3.	Composition et classification des contraceptifs.....	31
2.3.1.	Composition	31
2.3.2.	Classification.....	36
2.4.	Les principaux contraceptifs.....	45
2.4.1.	Les méthodes sans barrières	45
2.4.2.	Les méthodes avec barrières	78
2.5.	Nouveaux développements et perspectives futures	80
2.6.	Prescription.....	82
2.6.1.	Examen.....	82
2.6.2.	Choix éclairé	88
2.6.3.	Conseil pour l’initiation de la prise de contraceptifs.....	97
2.7.	Surveillance	98
2.7.1.	Rythme de suivi.....	98
2.7.2.	Effets secondaires.....	99
2.8.	Efficacité contraceptive	102
2.9.	Contraception d'urgence	105
3	CLIENTES ET METHODES.....	108
3.1	Cadre de l’étude.....	108
3.2	Type de l’étude	109
3.3	Période d’étude	109
3.4	Population.....	109
3.5	Echantillonnage	109
3.5.1	Critère d’inclusion.....	110

3.5.2	Critère de non inclusion	110
3.5.3	Technique d'échantillonnage	110
3.5.3.1	Taille minimum de l'échantillon	110
3.6	Déroulement de l'enquête :.....	110
3.7	Collecte des données	110
3.7.1	Moyen de collecte	110
3.7.2	Variables.....	111
3.8	Plan d'analyse et de traitement des données	112
3.9	Aspects éthiques	112
4	RESULTATS.....	114
4.1	Contraception régulière	115
4.1.1	Prévalence contraceptive	115
4.1.2	Profil de la Pratique Contraceptive selon l'âge	115
4.1.3	Profil de la Contraception selon la parité	116
4.1.4	Profil de la contraception selon le type d'allaitement	117
4.1.5	Profil de la contraception selon l'intervalle inter-génésiq.....	117
4.2	Type de contraceptifs utilisés	118
4.3	Durée d'utilisation de la méthode contraceptive	118
4.4	Durée d'utilisation selon le type de contraception	119
4.5	Interruption de contraception.....	120
4.6	Facteurs influençant la non pratique contraceptive	122
5	DISCUSSION	124
6	CONCLUSION	129
7	RECOMMANDATIONS	131
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	133
9	ANNEXES	155
	Fiche signalétique	155
	Data sheet	156
	Questionnaire.....	157
	Serment de Galien	159

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

En 2020, la population mondiale a atteint 7,7 milliards d'habitants [1]. La croissance de la population demeure élevée dans 48 pays qualifiés par les nations unies de pays les moins développés, parmi lesquels, 27 sont en Afrique [1,2]. L'Afrique au Sud du Sahara contribuera à la plus grande part de la croissance de la population mondiale au cours des prochaines décennies tandis que plusieurs autres régions du monde connaîtront une diminution de leur population [3]. Le Mali est le plus grand pays enclavé d'Afrique de l'Ouest. Sa population était estimée à 19.077.749 habitants en 2018 soit un taux d'accroissement de 3,05% par rapport à 2017 [4]. Selon la dernière enquête démographique et de santé de 2018, l'indice synthétique de fécondité est de 6,3 enfants par femme. Il est plus élevé en milieu rural qu'en milieu urbain (6,8 contre 4,9). Globalement, il y a une tendance à la baisse de cet indice [5]. Tambacara est le chef-lieu de la commune de Diafounou Tambacara. Sa population est estimée à 6147 habitants dont 3012 hommes et 3135 femmes, le taux d'accroissement à 2,2%. Il existe un taux élevé de migration (environ 17%) [6]. Ces migrants sont surtout des hommes de plus de 20 ans laissant derrière eux femmes et enfants avec risque de grossesses non désirées.

La planification familiale est considérée comme un moyen efficace pour l'atteinte des objectifs du développement durable tant au plan national qu'international puisqu'il a été démontré qu'elle réduit la mortalité maternelle et infantile [7]. Elle permet de prévenir également les grossesses non désirées et les avortements clandestins [1, 2, 8, 9]. La planification familiale permet également la promotion de l'égalité en genre de même que la promotion des femmes dans le domaine de l'éducation et de l'économie [7, 8].

Idéalement, les programmes de planification familiale devraient offrir une gamme variée de méthode accompagnée d'un counseling approprié, de tel sorte que les utilisatrices puissent faire un choix éclairé et avoir un accès facile à des services de suivi de qualité, facteurs qui sont associés à la satisfaction, la continuation ou le changement de méthode [10]. Les études de la dynamique d'utilisation des contraceptifs adressent typiquement ces trois aspects dans le but d'améliorer les services. Les preuves générées à partir de ces travaux ont des implications programmatiques, notamment un meilleur suivi / évaluation des activités du programme, l'amélioration des besoins non couverts des utilisatrices, et plus généralement une capacité accrue des gouvernements à atteindre les objectifs de maîtriser la fertilité ainsi que ceux relatifs aux services de santé maternelle et infantile.

Malgré les effets bénéfiques importants des services de planification familiale, l'utilisation des pilules contraceptives demeure faible dans les pays d'Afrique au Sud du Sahara [1,7,8]. Par ailleurs, plusieurs facteurs y compris ceux liés au contexte, les facteurs socio-économiques, géographiques ou culturels peuvent affecter l'utilisation de la contraception moderne.

Au Mali, selon les données de la dernière Enquête Démographique et de Santé, 15% des femmes âgées de 15 à 49 ans utilisaient une méthode contraceptive moderne. Cette prévalence était de 16% pour les femmes en union vs 35% pour les femmes non en union et sexuellement actives [5]. La contraception était plus pratiquée en milieu urbain qu'en milieu rural avec des prévalences respectives de 21% et 15%. Les prévalences contraceptives les plus élevées étaient observées dans le district de Bamako (22%) ainsi que dans les régions de Ségou (20%) et Sikasso (19%). La région de Kayes avait une prévalence contraceptive de 11%. Quasiment une femme sur quatre avait des besoins non couverts en contraception. Ces besoins non satisfaits variaient selon le niveau socio-économique, plus accrus pour les plus pauvres. Ils variaient aussi selon les régions avec des taux de besoins non satisfaits les plus élevés ayant été observés à Kidal (32%) et à Kayes (28%).

Ces indicateurs non à hauteur de souhait sont la traduction d'une maîtrise imparfaite du processus de procréations [11] avec comme corollaire des avortements non sécurisés source d'hémorragies, de complications infectieuses, d'intoxications médicamenteuses. Ces complications sont assorties d'une mortalité maternelle élevée [12].

Les études sur la prévalence contraceptive et les facteurs qui l'influencent dans la région de Kayes sont limitées. A notre connaissance, il n'y en a eu aucune dans la commune rurale de Diafounou Tambacara. C'est pourquoi nous avons initié ce travail. Par ailleurs, la détermination de la prévalence contraceptive et des facteurs qui lui sont associés aidera à entreprendre des interventions correctrices factuelles.

Objectifs

1.1 Objectifs

1.1.1 Objectif général

Etudier la pratique de la contraception orale dans le village de Tambacara dans la région de Kayes au Mali.

1.1.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence contraceptive dans le village de Tambacara dans la région de Kayes au Mali.
- Préciser les facteurs influençant la prévalence contraceptive dans le village de Tambacara dans la région de Kayes au Mali.
- Estimer le taux d'interruption de la contraception dans le village de Tambacara dans la région de Kayes au Mali.
- Déterminer les causes d'interruption de la contraception dans le village de Tambacara dans la région de Kayes au Mali.

Généralités

2 GENERALITES

Depuis le début de l'utilisation des contraceptifs hormonaux oraux comme médicaments combinés d'œstrogène/progestatif en 1960, les contraceptifs oraux combinés (COC) ont connu une modification continue des progestatifs utilisés, montrant des aspects changeants des effets partiels en plus de l'inhibition de l'ovulation [13]. Ces changements des actions des progestatifs se sont révélés utiles pour intégrer les aspects de l'utilisation non contraceptive dans les possibilités thérapeutiques créant un large éventail d'effets positifs en plus de leur utilisation primaire comme contraceptifs. Au cours des dernières décennies, des modifications ont également été apportées en ce qui concerne les œstrogènes utilisés [13]. Une sensibilisation générale sur les contraceptifs hormonaux doit être réalisée, car il a été démontré que ces médicaments, outre leur efficacité et leur sécurité élevées, présentent des avantages non contraceptifs. En plus de leur valeur clinique dans différentes indications médicales, les COC ont un rapport coût/bénéfice très favorable et un bon niveau de compliance par rapport aux autres produits. Il a été déclaré que les avantages des COC pour la santé, en dehors de la contraception, représentent un aspect important de l'impact global de ce groupe de médicaments au-delà de leur utilisation principale [14].

Il est également important de souligner que :

- Treize pour cent (13%) des femmes âgées de 15 à 19 ans contractent une grossesse volontairement ou non chaque année, un ratio qui n'a pas changé statistiquement depuis les années 1970 [15].
- Environ 85 % des grossesses susmentionnées sont involontaires [16]. Les facteurs d'impact économique et social des millions de grossesses d'adolescentes chaque année aux États-Unis représentent un facteur politique important [16].

Éviter les grossesses non désirées est une des principales préoccupations de la plupart des femmes sexuellement actives, en particulier les adolescentes. Aux États-Unis, il a été estimé qu'en 1995, 85 % des femmes âgées de 15 à 19 ans présentant un risque de grossesse non désirée utilisaient des méthodes contraceptives. Beaucoup d'entre elles ont rapporté utiliser deux méthodes, l'une pour éviter les maladies sexuellement transmissibles (MST) et l'autre comme moyen de contraception. Les méthodes contraceptives les plus utilisées étaient, les contraceptifs oraux (CO) (44 % des cas), les préservatifs masculins (46 % des cas), soit les deux systèmes dans 8 % des cas. Toutefois, le succès de ces méthodes dépend fortement de

l'observance des utilisatrices. Les problèmes rencontrés par les adolescentes, en particulier, sont la prise incorrecte des pilules ou le défaut d'utilisation d'un préservatif juste avant un rapport sexuel. Il s'agit de données américaines, mais ce sujet est similaire dans presque tous les pays du monde [17].

Ces données soulignent la nécessité d'une contraception efficace. Les nouveaux progestatifs, le diénogest (DNG) et la drospirénone (DROSP) en combinaison avec des œstrogènes, sont donc des outils utiles à la fois d'une contraception efficace pour éviter des grossesses non désirées et, de la même manière, pour offrir des bénéfices sanitaires non contraceptifs.

De la même manière, chaque prescription devrait également prendre en considération les risques potentiels associés à l'utilisation de COC, par exemple la survenue de maladies thromboemboliques (MTEV). Ces risques restent très faibles et font l'objet d'une évaluation continue. Les dernières références de l'agence européenne des médicaments de 2014 [18] ont évalué le risque d'utilisation de COC avec la DROSP à neuf à douze cas chez 10 000 utilisatrices (0,1 %) et ont rapporté en 2017 [19] que ce risque pour les COC contenant le DNG avec l'éthinylestradiol (EE) est encore inconnu et pourrait être inférieur à celui d'autres progestatifs dans des formulations combinées.

2.1.Rappels

2.1.1. Le cycle menstruel

Le cycle endométrial ou cycle d'ovulation qui est constitué de 3 phases est directement sous la dépendance des niveaux fluctuants de stéroïdes ovariens, les œstrogènes et la progestérone. Les trois phases du cycle d'ovulation sont la phase folliculaire, la phase d'ovulation et la phase lutéale. La phase lutéale est caractérisée par une augmentation des niveaux d'œstrogènes qui est parallèle à la croissance des follicules dominants et la conversion de l'androstènedione en estradiol. Les niveaux accrus d'œstrogène observés au cours de la phase folliculaire aboutissent au pic de gonadotrophine qui est prédite survenir 34 à 36 heures avant la libération de l'ovule [20]. Au cours de phase d'ovulation, les niveaux de progestérone augmentent en réponse à l'hormone lutéinisante (LH). En absence de grossesse après l'ovulation au cours de la phase lutéale, la rupture du follicule initie une série de modification chimique incluant une diminution immédiate puis une augmentation consécutive des niveaux d'oestrogènes. De plus, au cours de la phase lutéale, il y a une chute dramatique de l'estradiol et de la progestérone, En moyenne, les niveaux d'estradiol et de progestérone atteignent respectivement leur pic à 200 pg/ml et 15 ng/ml puis diminuent à moins de 100 pg/ml et

presque négligeables au cours de la phase lutéale [21]. La grossesse est le résultat de complétude de plusieurs processus biologiques de base de la reproduction. La contraception peut survenir à de nombreuses étapes de ce processus pour prévenir la grossesse. La plupart des femmes présenteront des cycles ovulaires continus de 25 à 35 jours d'intervalle au cours des 40 ans environ entre le début et l'arrêt des menstruations. Sans contraception, la grossesse peut survenir le jour de l'ovulation ou 2 jours précédant l'ovulation. Pour inhiber la conception, les produits bloquent soit la fécondation de l'œuf par le spermatozoïde ou exercent leurs effets contraceptifs aux niveaux des hormones produites par les ovaires.

2.1.2. Historique de la contraception

Les Égyptiens sont une des premières civilisations à avoir eu recours au contrôle des naissances [22] à environ 3000 av JC. D'anciens tableaux d'arts présentaient des hommes portant des condoms. Cependant, la plus ancienne illustration connue d'un homme portant un condom au cours des rapports sexuels est peinte sur le mur d'une cave en France et elle a 12000 à 15000 ans d'âge [22]. Les Égyptiens ont développé beaucoup de stratégies contraceptives telles que les pessaires vaginaux (les éponges vaginales). Les pessaires étaient faits d'excrément de crocodile, de miel et de bicarbonate de sodium. Les femmes utilisaient des tampons de coton imprégnés de jus fermenté d'Acacia pour prévenir la grossesse. Pour être spermicides, les éponges vaginales étaient imbibées dans du jus de citron ou de vinaigre. Au 4^e siècle av JC, Aristote était le premier écrivain Grec à mentionné la contraception. Le philosophe recommandait que les femmes « mettaient sur cette partie de l'utérus sur lequel la semence tombe » de l'huile d'olive pour prévenir la grossesse. Une autre méthode recommandée par les anciens Grecs était d'exercer une pression sur l'abdomen pour expulser le sperme du vagin. De nombreuses plantes étaient utilisées par les femmes pour prévenir la grossesse telles que les grenades, la camomille et le Pin. Plus tard, Peter d'Espagne qui était élu Pape John 21 en 1276 donnait des conseils sur le contrôle des naissances avec des recettes utilisant différentes herbes qui induisaient la menstruation [23]. Il a été rapporté que les femmes Sri Lanca mangeaient une papaye par jour pour prévenir la grossesse. Elle contient une enzyme, la papaïne, qui interagit avec la progestérone. Des siècles auparavant les femmes chinoises avaient l'habitude de boire une boisson de plomb et mercure pour contrôler la fertilité, ce qui souvent entraînait la stérilité et la mort. Les dispositifs intra-utérins (DIU) ont été utilisés comme méthode de contraception pendant plus de 2000 ans bien que leur utilisation soit devenue plus fréquente au cours de la seconde moitié du 20^e siècle.

En Europe, les condoms ont été utilisés dès le XVI^{ème} siècle, d'abord pour prévenir la syphilis, puis pour éviter les grossesses. Ils étaient à l'origine fabriqués à partir de boyaux de poisson ou d'animaux. Cependant, en 1944, Charles Goodyear a breveté la vulcanisation du caoutchouc. Cette procédure a facilité la production en masse du condom. Outre l'utilisation du condom, les principales méthodes de contrôle des naissances utilisées avant le XX^{ème} siècle comprenaient principalement l'abstinence, le coït peu fréquent, le coït interrompu, l'allaitement et l'avortement provoqué.

De réelles améliorations dans le domaine du contrôle des naissances ont eu lieu au XX^{ème} siècle grâce à plusieurs femmes, dont le Dr Marie Stopes d'Écosse. Elle a écrit un guide de la contraception intitulé "Wise Parenthood" et a ouvert la première de ses cliniques de contrôle des naissances à Holloway, dans le nord de Londres, en 1921.

L'avènement de la contraception hormonale a impliqué deux femmes, les Américaines Margaret Sanger et Katharine McCormick, et un homme, Gregory Pincus. Margaret Sanger a fondé la Ligue américaine pour le contrôle des naissances, qui est devenue la Planned Parenthood. Elle était probablement très motivée, car sa mère avait fait 18 grossesses, 11 enfants et est décédée à un âge précoce de 50 ans. Elle a affirmé qu'« aucune femme ne peut se dire libre si elle ne possède pas et ne contrôle pas son corps ». Elle a rencontré Katharine McCormick, l'épouse de l'inventeur de la moissonneuse mécanique, car elles étaient toutes deux impliquées dans les droits des femmes. McCormick, qui avait une grande fortune, a financé les recherches de Gregory Pincus pour développer une pilule contraceptive. Il est considéré comme le créateur de la première pilule contraceptive. Le total des dons de McCormick à la recherche a atteint 2 000 000 \$ [22]. Elle a financé les premiers essais cliniques de la pilule, qui ont été menés par le Dr John Rock, un éminent gynécologue catholique. Il a d'abord traité ses patientes dans son cabinet privé. Rock, qui a été considéré comme un co-développeur de la pilule, a travaillé avec le personnel de Planned Parenthood sur un livre très raisonné, « The Time Has Come : A Catholic Doctor's Proposals to End the Battle over Birth Control ». Pincus et Rock ont pu bénéficier des recherches de Carl Djerassi sur les stéroïdes. Djerassi avait synthétisé dans son laboratoire de Mexico un progestatif, appelé noréthistérone, qui restait efficace lorsqu'il était pris par voie orale, et qui était beaucoup plus puissant que la progestérone naturelle. Des doses de plus de 5 mg de progestatif dans un régime de 21 jours pourraient supprimer l'ovulation mais provoquent des saignements inacceptables. Avec la découverte que le contaminant mestranol réduisait les

saignements de privation, le mestranol, et par la suite son métabolite actif, l'EE, ont été ajoutés aux pilules contraceptives.

La première pilule hormonale a été appelée « Enovid ». Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1957 pour le traitement des troubles menstruels. Sa capacité à réguler les naissances n'a été reconnue que plusieurs années plus tard et ce n'est qu'en 1959 que la société pharmaceutique « Searle » a demandé à la FDA l'approbation d'une pilule qui serait commercialisée comme contraceptif. En mai 1960, l'approbation a été accordée [24]. Aujourd'hui, les COC sont utilisés par plus de 100 millions de femmes dans le monde.

2.2.Prévalence de la contraception dans le monde

Lors du Sommet mondial de 2005, les gouvernements se sont engagés à "assurer l'accès universel à la santé reproductive d'ici à 2015, conformément à la Conférence internationale sur la population et le développement" (résolution 60/1 de l'Assemblée générale). Cet objectif n'est pas encore atteint, comme le montre le pourcentage de femmes âgées de 15 à 49 ans qui utilisent une méthode contraceptive, selon les données les plus récentes publiées par les Nations unies en 2011 [25]. Les disparités sont évidentes. En 2009, le pourcentage mondial moyen de femmes mariées ou vivant en union qui utilisaient une méthode contraceptive était de 62,7 %. Dans les régions plus développées, il atteignait 72,4 % et 31,4 % dans les pays moins développés. En ce qui concerne plus précisément les méthodes contraceptives modernes, la prévalence était de 60 % en Asie, 67 % en Amérique latine et dans les Caraïbes, mais seulement 22 % pour l'ensemble de l'Afrique et 16 % pour l'Afrique subsaharienne [25].

Par ailleurs, dans au moins 46 pays, 20 % ou plus des femmes en âge de procréer qui sont mariées ou dans une union ont un besoin non satisfait de contraception. Cependant, une amélioration majeure de la prévalence contraceptive a été observée depuis 1960. Dans les pays en développement, cette prévalence a atteint 10 % en 1960 et était proche de 70 % en 2009. Le taux de fécondité a diminué, passant de 4,7 naissances au début des années 1970 à 2,6 naissances à la fin des années 2000, principalement en raison de l'utilisation de la contraception [26]. En utilisant un modèle mathématique, Ahmed et al. ont estimé qu'en 2008, 342 203 femmes dans le monde sont mortes de causes maternelles, mais que l'utilisation de contraceptifs a permis d'éviter 272 040 décès maternels (IC à 95% 127 937- 407 134), soit une réduction de 44 %, de telle sorte que sans utilisation contraceptive le nombre de décès maternels aurait été 1,8 fois plus élevé que le total de 2008 [26]. L'utilisation de contraceptifs améliore les pronostics périnataux et la survie des enfants en élargissant l'intervalle entre les

grossesses [27]. Dans les pays en développement, le risque de décès dans la petite enfance (âge < 1 an) diminuerait de 10 % et dans la tranche d'âge 1-4 ans de 21 % si tous les enfants étaient espacés de 2 ans.

Particulièrement au Mali, le taux d'utilisation de la contraception est très faible (Figure 1). Selon la dernière enquête démographique de la santé au Mali, seulement 15% des femmes âgées entre 15 – 49 ans avaient déclaré utiliser une méthode contraceptive moderne en 2018.

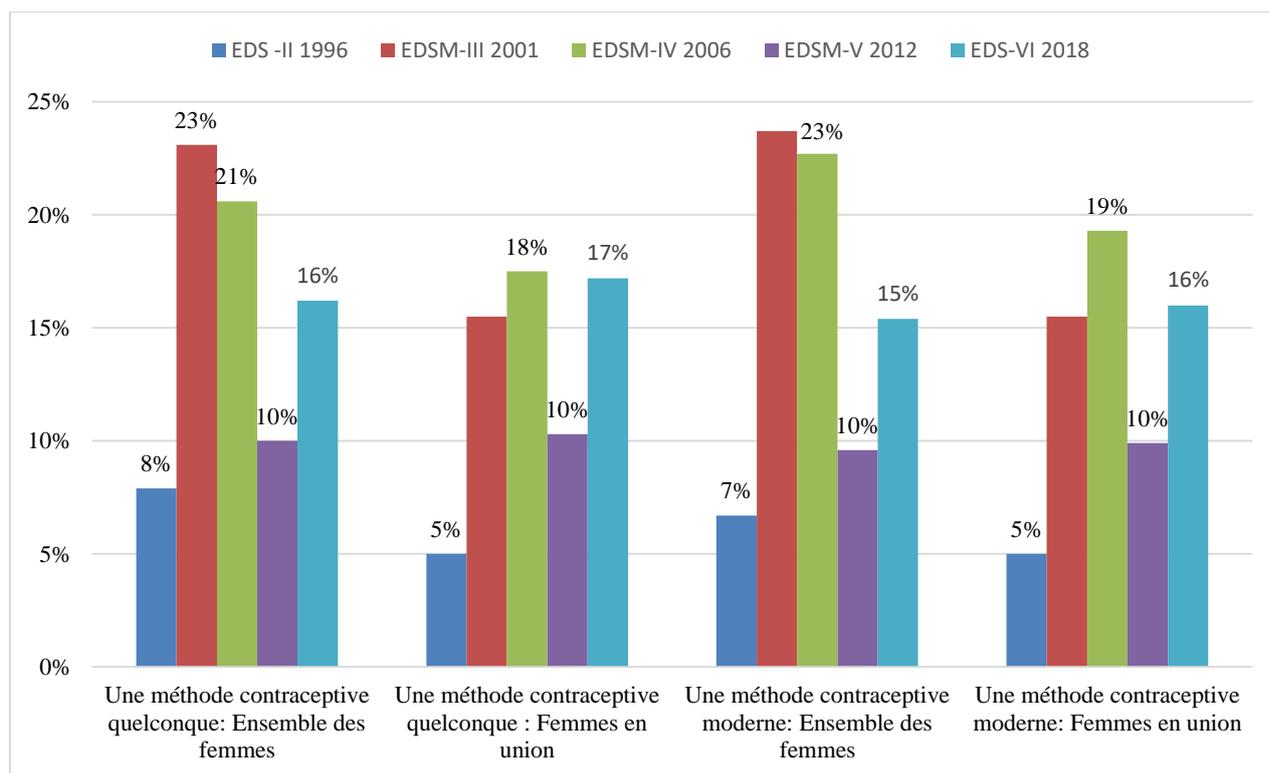


Figure 1 : Fréquence d'utilisation de la contraception à un moment quelconque par les femmes au Mali

2.3. Composition et classification des contraceptifs

2.3.1. Composition

2.3.1.1. Œstrogènes

Les COC ont évolué avec le temps. Les avancées scientifiques ont généré de meilleures connaissances sur les propriétés biochimiques des hormones stéroïdes et leurs effets physiologiques entraînant des changements dans la formulation et le dosage des hormones.

Les premières formulations des pilules contenaient relativement de forte dose d'œstrogène. Des formulations initiales contenaient jusqu'à 500 µg de mestranol ou jusqu'à 150 µg d'EE. Comme la composante œstrogénique responsable des effets secondaires majeurs associés à l'utilisation des COC, une diminution graduelle des doses d'œstrogène au fil des années a été

associée à un profil de sécurité favorable sans l'efficacité contraceptive ou le contrôle du cycle. Tandis que la plupart des pilules des années 1960 contenaient 50 µg EE, 50% des pilules des années 1980 contenaient de plus faible dose [28], et la majorité des pilules actuelles contiennent 20 à 35 µg EE (Figure 2).

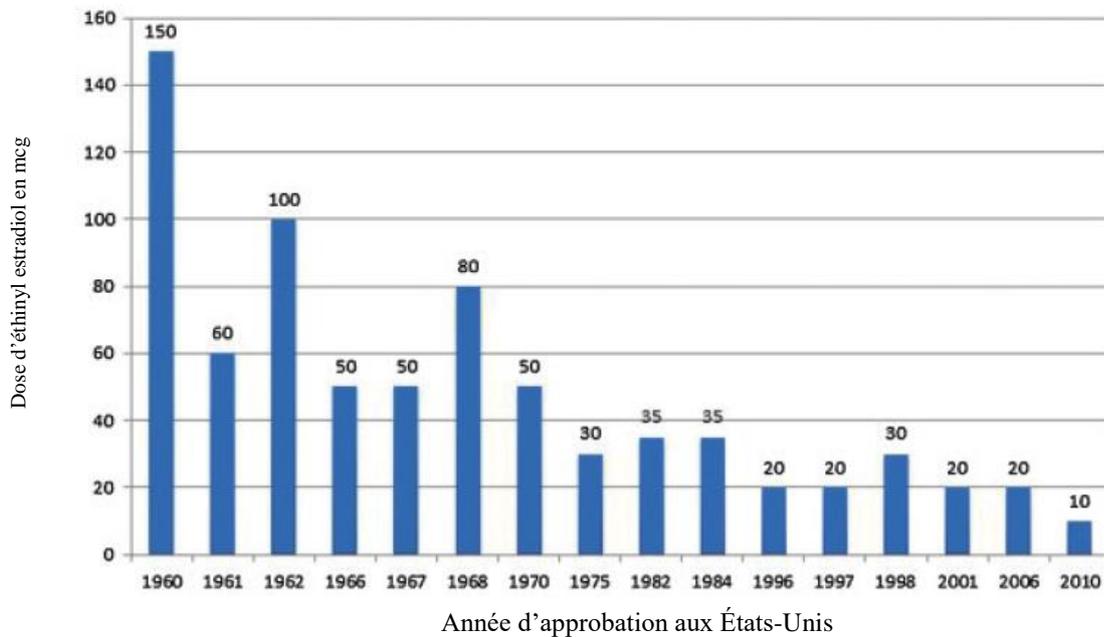


Figure 2 : Réduction du dosage d'œstrogène des contraceptifs oraux au cours du temps.

Les premières pilules contenaient du mestranol, mais avec le temps l'EE a remplacé le mestranol. Une partie importante de la recherche actuelle est focalisée sur le développement de pilule contenant de l'estradiol comme composante oestrogénique, ce qui a abouti à la commercialisation récente d'une pilule contenant du valérate d'estradiol (E2V) [29].

Sur le plan pharmacologique, la majorité des pilules actuelles contiennent de l'EE et moins fréquemment de mestranol ou de l'E2V. Bien que l'estradiol soit l'œstrogène la plus puissante dans l'organisme humain, sa puissance et son activité sont largement réduites lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'EE contient un groupe éthinyl en position 17 de la molécule d'estradiol, ce qui augmente sa puissance après administration orale. Le mestranol est le 3-méthyl éther de l'estradiol. Le mestranol ne se lie pas au récepteur des œstrogènes, et doit être d'abord converti en EE pour son activité biologique [30]. Aussi bien le mestranol et l'EE sont différents de l'estradiol naturel. Le métabolisme de ces composés varie selon les individus, ce qui pourrait expliquer la variation des effets secondaires survenant selon les femmes qui prennent ces contraceptifs oraux. L'intérêt du développement de COC contenant de l'estradiol au lieu de l'EE a commencé il y a quelques années. Le rationnel est fondé sur l'idée selon

laquelle l'estradiol, une œstrogène naturelle aurait moins d'effet secondaire et améliore donc la tolérabilité. Après administration, l'E2V est une prodrogue dans lequel la chaîne latérale valérate de la molécule est clivée pour former le 17-b-estradiol et l'acide valérique (Figure 3). L'estradiol est par la suite métabolisé en estrone et en estrone sulfate, 1 mg de valérate d'estradiol est équivalent à 0,76 mg de 17-b-estradiol.

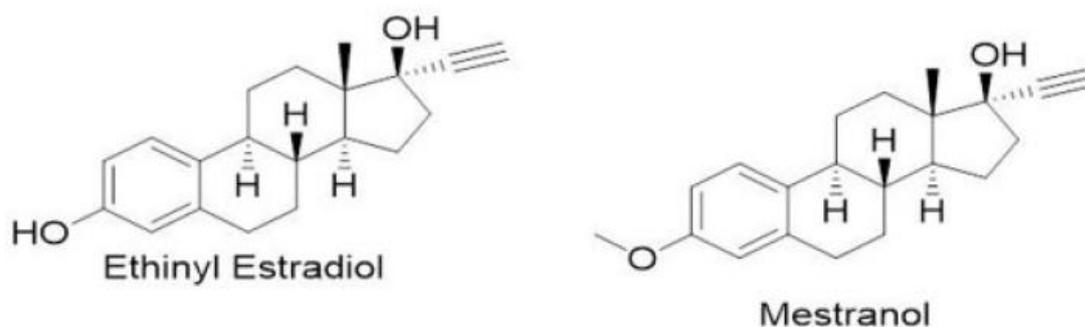


Figure 3 : Structures chimiques des hormones synthétiques.

2.3.1.2. Progestatifs

✚ Historique du développement des progestatifs

En 1951, C. Djerassi et L. Miramontes ont converti le 3-méthoxy-œstradiol en un dérivé de 19-nortestostérone à l'aide de la réduction de Birch. Au cours des étapes suivantes, ce dérivé de 19-nortestostérone a ensuite été transformé en 17 α -ethinyl-19-nortestostérone (noréthistérone) [31]. La puissance progestative de la noréthistérone était environ 20 fois supérieure à celle de l'éthistérone. La 19-norprogestérone a également été synthétisée en 1951 par G. Rosenkranz et C. Djerassi en utilisant la même méthode chimique (réduction de Birch). Cette substance était inactive par voie orale, mais devenait un puissant progestatif après administration parentérale [31]. Ce progestatif est la substance de base d'une série de dérivés de 19-nor-progestérone qui ont été appliqués jusqu'au début de ce siècle (par exemple, le caproate de norhydroxy-progestérone) ou sont encore utilisés aujourd'hui pour la contraception et/ou l'hormonothérapie en tant que progestatifs efficaces (par exemple, la trimégestone, l'acétate de segestérone, l'acétate de nomégestrol (NOMAC)).

La compagnie Schering en Allemagne a développé l'acétate de noréthistérone grâce aux travaux de Junkmann et Schenk en 1951. F. Colton a synthétisé la noréthynodrel de la compagnie G. D. Searle à Chicago, Illinois. Ensuite, le diméthistérone a été développé en

1957 en Angleterre. La première utilisation de ce progestatif relativement faible était comme un contraceptif, notamment dans les contraceptifs oraux séquentiels [32].

Le diméthistérone, comme d'autres progestatifs, a disparu du marché. C'est également Junkermann qui, en 1954, a mis au point chez Schering le premier dérivé de la progestérone : 17 α -acétoxyprogestérone. L'acétate de médroxy-progestérone, l'acétate de mégestrol et l'acétate de chlormadinone ont suivi dans les années 1957, 1957 et 1959, respectivement (tous chez Syntex). Les pro-médicaments de la noréthistérone lynestrénol et de l'éthynodioltédiacétate comme le noréthynodrel, et le D, L-norgestrel ont été synthétisés dans les années 1960 [32].

En 1959, P. Duphar a mis au point le dérivé de rétro-progestérone dydrogestérone (Philips-Duphar) ; en 1961, l'acétate de cyprotérone a été synthétisé par R. Wiechert à Schering. Le désogestrel a été synthétisé en 1972 chez Organon et le DNG en 1978 par Hübner et Ponsold chez Jenapharm [32].

En 1976, Wiechert et ses collaborateurs ont synthétisé la DROSP chez Schering AG. Cependant, il a fallu environ 25 ans pour que son potentiel pharmacologique soit détecté, et le médicament a été mis sur le marché en 2000 [33]. Le tableau 1 présente les différents groupes de progestatifs en fonction de leur structure chimique et de leur année de développement.

Tableau I : Affinités de liaison relatives des progestatifs aux récepteurs des stéroïdes et aux protéines de liaison du sérum [13, 34],

	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG	Relié à l'albumine	Gratuit
Progestérone	50	0	0	10	100	0	36	79,3	2,4
Dydrogestérone	75	0	-	-	-	-	-		
Acétate de chlormadinone	67	5	0	8	0	0	0		
Acétate de cyprotérone	90	6	0	6	8	0	0		
Acétate de médroxy-progestérone	115	5	0	29	160	0	0		
Acétate de mégestrol	65	5	0	30	0	0	0		
Nomegestrol	125	6	0	6	0	0	0		
Promegestone (R5020)	100	0	0	5	53	0	0		
Drospirénone	35	65	0	6	230	0	0		
Norethistérone	75	15	0	0	0	16	0	60,8	3,7
Lévonorgestrel	150	45	0	1	75	50	0	50	2,5
Norgestimate	15	0	0	1	0	0	0		
Désogestrel (étonogestrel)	150	20	0	14	0	15	0	65,5	2,5
Gestodène	90	85	0	27	290	40	0	24,1	0,6
Diénogène	5	10	0	1	0	0	0		

PR, récepteur de la progestérone (promégestone = 100 %) ; AR, récepteur des androgènes (métribolone = 100 %) ; ER, récepteur des œstrogènes (estradiol-17 β = 100 %) ; GR, récepteur des glucocorticoïdes (dexaméthason = 100 %) ; MR, récepteur des minéralo-corticoïdes (aldostérone = 100 %) ; SHBG, sex hormone binding globulin (dihydrotestostérone = 100 %) ; CBG, corticosteroid binding globulin (cortisol = 100 %) ; ND, non déterminé.

○ Activités biologiques des progestatifs

En raison de l'énorme variation de la structure chimique des stéroïdes ayant une activité progestative, il est difficile de déduire les diverses actions et activités biologiques à partir de la seule structure chimique [35]. L'une des exigences essentielles de n'importe quel composé ayant une telle activité est bien sûr : être capable de se lier au PR. C'est pourquoi certaines connaissances ont été développées sur la structure tridimensionnelle nécessaire à la liaison d'un stéroïde. Le fait qu'il semble y avoir plusieurs formes différentes de PR généralement appelés PR-A et PR-B, la différence étant une séquence d'acides aminés sous la forme B qui ne se trouve pas dans la forme A, ajoute de la confusion. La forme B peut être considérée comme le récepteur agoniste dans de nombreux organes et est capable d'antagoniser les effets stimulés par une forme A activée [34, 36],

2.3.2. Classification

2.3.2.1. Les oestro-progestatifs

On distingue deux grands groupes, les oestroprogestatifs combinés dont chaque comprimé ou injection contient à la fois de l'oestrogène et un progestatif, et les oestroprogestatifs séquentiels dont les premiers comprimés ne contiennent que de l'oestrogène.

Les oestroprogestatifs combinés sont par ailleurs classés :

- Selon la teneur en œstrogène
 - les normodosées qui contiennent au moins 35 µg d'EE.
 - les minidosées qui contiennent entre 20 et 35 µg d'EE.
 - les faiblement dosées qui contiennent au maximum 20 µg d'EE
- Selon la variation des doses d'hormones progestatives contenues au cours de la prise :
 - les monophasiques : tous les comprimés contiennent la même dose de progestatif.
 - les biphasiques pour lesquels la dose de progestatif varie une fois
 - les triphasiques : la dose de progestatif varie deux fois
 - les tétraphasiques : la dose de progestatif varie trois fois

2.3.2.2. Les progestatifs

Il existe en revanche de nombreux progestatifs de synthèse disponibles entrant dans la composition des COC. Ils possèdent tous une activité anti-gonadotrope très supérieure à celle de la progestérone naturelle (Tableau II).

Suivant leur structure chimique, on classe ces progestatifs de synthèse en trois grandes familles : Les dérivés de la testostérone, les dérivés de la progestérone et les dérivés de la spironolactone.

Chaque molécule se lie avec plus ou moins d'affinité aux différents récepteurs des stéroïdes (progestérone, androgènes, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, oestrogènes). C'est cette affinité de liaison variable et propre à chaque molécule qui permet de définir leur profil d'activité biologique.

Les progestatifs sont classés en génération en fonction de leur date d'apparition sur le marché.

- Les premiers progestatifs synthétisés sont dérivés de la testostérone (dérivés norstéroïdes) et appartiennent au groupe des oestrans (18 atomes de carbone). La

norethistérone est le seul dérivé de ce groupe encore disponible actuellement retrouvé en association avec un oestrogène dans la pilule Triella®.

Elle fait donc parti des progestatifs de 1^{ère} génération, et possède une activité androgénique significative.

- Les progestatifs de 2^{ème} génération sont aussi des dérivés norstéroïdes et appartiennent au groupe des gonanes (17 atomes de carbone). Il s'agit du norgestrel et du lévonorgestrel, sa forme biologiquement active. Dérivés aussi de la testostérone, leur structure augmente leur puissance progestative mais aussi leur pouvoir androgénique.

Dans ce même groupe des gonanes, le désogestrel, le gestodène et le norgestimate sont obtenus à partir du lévonorgestrel. Ces molécules ont une activité androgénique beaucoup moins marquée : ce sont les progestatifs de 3^{ème} génération.

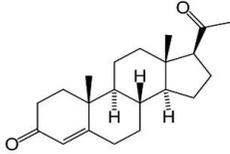
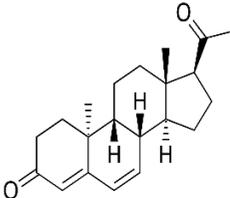
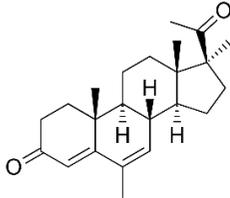
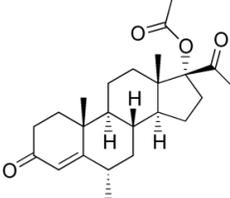
- Les dérivés de la progestérone possèdent des propriétés androgéniques faibles voire nulles. Parmi eux, l'acétate de chlormadinone (Belara®) possède une activité antigonadotrope modérée et quasiment pas d'effet androgénique. L'acétate de cyprotérone (Diane®35) possède une puissante activité anti-gonadotrope et se caractérise par une forte activité anti-androgénique. Cependant, cette dernière molécule n'a pas l'autorisation de mise sur la marche (AMM) en tant que contraceptif.

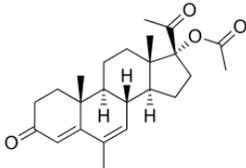
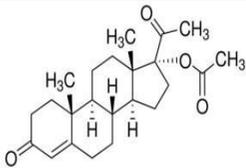
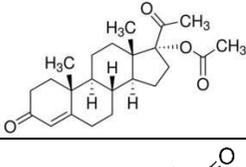
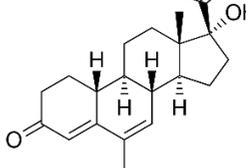
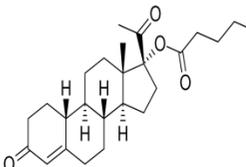
Faisant partie d'une nouvelle génération de progestatifs, ils sont parfois appelés « Progestatifs de 4^{ème} génération »

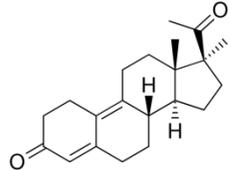
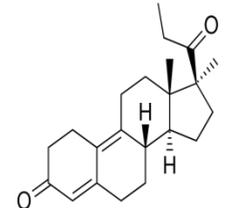
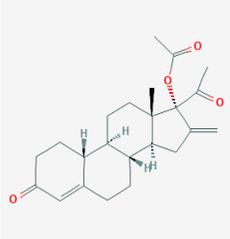
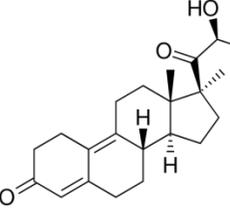
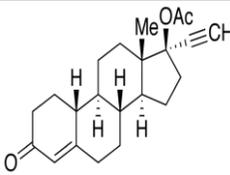
- Parmi ces progestatifs de dernière génération, on retrouve aussi un dérivé de la spironolactone, la DROSP. Elle se caractérise par un profil pharmacologique très proche de celui de la progestérone naturelle. Elle présente en effet des propriétés antiminéralocorticoïdes permettant de contrebalancer la rétention hydro-sodée induite par les oestrogènes (prévention cardiovasculaire). La DROSP possède en plus une activité anti-androgénique qui lui confère un intérêt chez les femmes présentant de l'acné ou de la séborrhée [37].
- Un progestatif plus récent, le DNG, est qualifié de « progestatif hybride ». En effet, bien que dérivé de la nortestostérone, sa structure chimique originale lui confère des propriétés qui associent à la fois les spécificités des dérivés de la testostérone et celles des dérivés de la progestérone [37].

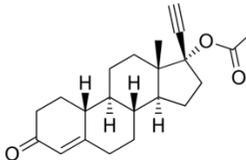
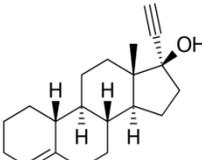
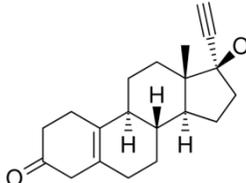
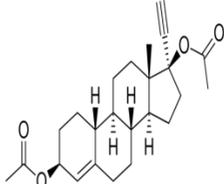
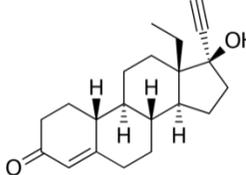
- Enfin, le NOMAC est le dernier progestatif arrivé sur le marché français en 2011. Il est associé au 17- β -oestradiol et est commercialisé sous le nom de Zoely®. Il appartient à la famille des norpregnanes (dérivés de la progestérone). Il est doté d'une activité anti-androgénique modérée et est dépourvu d'activité oestrogénique et glucocorticoïde. Des études ont ainsi démontré les effets bénéfiques métaboliques de l'association de ce progestatif à l'EE, notamment sur les paramètres lipidiques et hémostatiques.

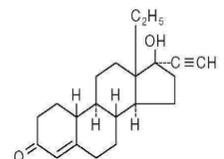
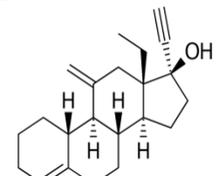
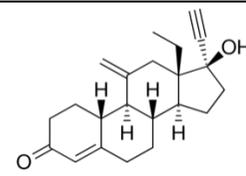
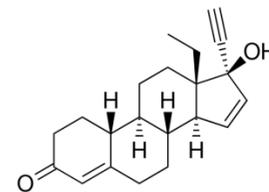
Tableau II : La structure chimique des progestatifs et l'année d'introduction sur le marché.

Groupes structurels	Génération	Progestatifs	Année de synthèse et/ou d'introduction sur le marché	Dénomination chimique	Formule brute	Structure chimique
Progestérone	Prégnanes (C21)	Progestérone	1993/1997	8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-acétyl-10,13-diméthyl-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodécahydrocyclopenta[a]phénanthrène-3-one	$C_{21}H_{30}O_2$	
Rétro-progestérone	Prégnanes (C21)	Dydrogestérone	1959	(8S, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-acétyl-10,13-diméthyl-1,2,8,9,11,12,14,15,16,17-décahydrocyclopenta [a] phénanthrène-3-one	$C_{21}H_{28}O_2$	
Dérivé de progestérone	Prégnanes (C21)	Médrogestérone	1964	,17α-Diméthyl-6-déhydroprogestérone; 6,17α-Diméthyl-4,6-pregnadiène-3,20-dione	$C_{23}H_{32}O_2$	
Dérivés de la 17α-Hydroxyprogestérone	Prégnanes (C21)	Acétate de méthoxyprogestérone	1957	acétate de 17α-hydroxy-6α-méthylprégn-4-ène-3,20-dione	$C_{24}H_{34}O_4$	

		Mégestrol	1959	acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregna-4, 6-diène-3, 20—dione.	$C_{22}H_{30}O_3$	
		Acétate de chlormadino	1959	-17-acetyl-6-chloro-10,3dimethyl-3-oxo2,8,9,11,12,14,15,16octahydro-1Hcyclopenta[a]phenanthren -17-yl] acetate.	$C_{23}H_{29}ClO_4$	
		Cyprotérone-acétate	1961	-6-chloro-17-hydroxy-1 α , 2 α -méthylèneprégna-4,6diène-3,20-dione.	$C_{24}H_{29}ClO_4$	
Dérivés de la 17a-Hydroxynorprogesté rone	Norprégnanes (C20)	Acétate de nomégestrol	1986	[2-oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl] 3,3-dimethylbutanoate	$C_{23}H_{30}O_4$	
		Caproate de Gestenoron	1973	17 α -Hydroxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione hexanoate.	$C_{26}H_{38}O_4$	

Dérivés de la 19-norprogestérone	Norprégnanes (C19)	Demégestone	1974	(8 S , 13 S , 14 S , 17 S) -17-acétyl-13,17-diméthyl-1,2,6,7,8,11,12,14,15,16-décahydrocyclopenta [a] phénanthren- 3-one	$C_{21}H_{28}O_2$	
		Promegestone	1983	(8 S , 13 S , 14 S , 17 S) -13,17-diméthyl-17-propionyl-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodécahydro- 3 H - cyclopenta [a] phénanthrén-3-one	$C_{22}H_{30}O_2$	
		Nestorone	2001	[(8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S , 17 R) -17-acétyl-13-méthyl-16-méthylidène-3-oxo-2,6,7,8,9,10,11 , 12,14,15-décahydro-1 H -cyclopenta [a] phénanthrène-17-yl] acétate	$C_{23}H_{30}O_4$	
		Trimegestone	2001	(8 S , 13 S , 14 S , 17 S) -17 - [(2 S) -2-hydroxypropanoyle] -13,17-diméthyl-1,2,6,7,8,11,12,13,14 , 15,16,17-dodécahydro-3 H - cyclopenta [a] phénanthrén-3-one	$C_{22}H_{30}O_3$	
Dérivés de la 19-nortestostérone	Estranes (C18)	Norethindrone	1951	(17α)-17-(acétyloxy)-19-norprégnane-4-en-20-yne-3-one [M2.3.S.1.1]	$C_{22}H_{28}O_3$	
		Acétate de noréthistérone	1951	(8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S , 17 S) -17-éthynyl-13-méthyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-		

				tetradécahydro-1 H - cyclopenta [a] phénanthrén-acétate 17-yl	$C_{22}H_{28}O_3$	
		Lynestrenol	1961	(8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S , 17 R) -17-éthynyl-13-méthyl- 2,3,6,7,8,9,10,11,12,14,15, 16- dodécahydro-1 H - cyclopenta [a] phénanthrén-17-ol	$C_{20}H_{28}O$	
		Norethinodre 1	1957	(8 R , 9 S , 13 S , 14 S , 17 R) -17- éthynyl-17-hydroxy-13-méthyl- 1,2,4,6,7,8,9,11,12,14,15 , 16- dodécahydrocyclopenta [a] phénanthrén-3-one	$C_{20}H_{26}O_2$	
		Diacétate d'éthinodiol	1967	[(3 S , 8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S , 17 R) -17-acétyloxy-17-éthynyl-13- méthyl-2,3,6,7,8,9,10, 11,12,14,15,16-dodécahydro-1 H - cyclopenta [a] phénanthrén-3-yl] acétate d' éthyle	$C_{24}H_{32}O_4$	
Dérivés de la 19- nortestostérone	Gonanes (C17)	Norgestrel	1966	13-ethyl-17-hydroxy-, (+-)-18,19- Dinor-17-alpha-pregn-4-en-20-yn-3- one	$C_{21}H_{28}O_2$	

		Levonorgestrel	1966	-13-éthyl-17-éthynyl-17-hydroxy-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tétradécahydrocyclopenta[a]phénanthrén-3-one.	$C_{21}H_{28}O_2$	
		Désogestrel	1981	-13-ethyl-17-ethynyl-11-methylidene-1,2,3,6,7,8,9,10,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-ol	$C_{22}H_{30}O$	
		Etonogestrel	1998	(8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -13-éthyl-17-éthynyl-17-hydroxy-11-méthylidène-2,6,7,8,9,10,12,14,15,16-décahydro-1H-cyclopenta[a]phénanthrén-3-one	$C_{22}H_{28}O_2$	
		Gestodène	1986	(8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -13-éthyl-17-éthynyl-17-hydroxy-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14-décahydrocyclopenta[a]phénanthrén-3-one	$C_{21}H_{26}O_2$	

		Norgestimate	1986	[(3E,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-13-ethyl-17-ethynyl-3-hydroxyimino-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl] acetate	$C_{23}H_{31}NO_3$	
		Diénogest	1978	2-[(8S,13S,14S,17R)-17-hydroxy-13-methyl-3-oxo-1,2,6,7,8,11,12,14,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]acetonitrile	$C_{20}H_{25}NO_2$	
Dérivés de la spirogonactone		Drospirénone	1976	(1R,2R,4R,10R,11S,14S,15S,16S,18S,19S)-10,14-dimethylspiro[hexacyclo[9.8.0.0.2,4.0.5,10.0.14,19.0.16,18]nonadec-5-ene-15,5'-oxolane]-2',7-dione	$C_{24}H_{30}O_3$	

2.4. Les principaux contraceptifs

2.4.1. Les méthodes sans barrières

2.4.1.1. Les oestro-progestatifs

A. Les oestro-progestatifs combinés

A.1. Les oestro-progestatifs oraux combinés

○ Histoire et sécurité de la pilule

En 1960, la FDA a approuvé le premier contraceptif oral (CO), une pilule contenant du mestranol 150 mcg et du noréthynodrel, 3 ans après son approbation pour le traitement des troubles menstruels [38]. La pilule a été populaire, mais la première formulation à forte dose a été associée à une augmentation de la mortalité due à la MTEV et aux événements vasculaires artériels [39, 40]. Avec le développement d'autres formulations, l'effet de la dose d'œstrogène et le progestatif spécifique sur le risque de thrombo-embolie ont été reconnus [41], ce qui a conduit au développement de formulations à plus faible dose et à moindre risque.

Les formulations actuelles de combinaisons COC contiennent un tiers à un cinquième de la quantité d'œstrogènes du premier COC, plus l'une des 8 progestatifs de synthèse sous de très nombreuses formes.

Tableau III. Ingrédients et formulations des contraceptifs hormonaux disponibles aux États-Unis et au Mali

Oestrogènes Formes et doses microgm/comp	Progestatif Forme microgm/comp	Phase Nombre de jours à chaque dose de médicament actif	Marque de pilule	Cycle Nombre de pilules actives par plaquette de pilules	Disponibles au Mali
Première génération					
10	Diacétate d'éthinodiol	Multiphasique (changement de la dose de progestatif sur les 21 jours)		21	
20	Norethindrone	Biphasique (10 + 11)		Plaquette de 28 jours	
25	Acétate de noréthindrone	Triphasique (7 + 7 + 7)		21	
Deuxième génération					
1.53m g	0.3 mg Norgestrel	Monophasique	Pilplan D	Plaquette de 28 jours	Pilplan D
20	100 Lévonorgestrel	Monophasique	Leeloo Gé/ Lovavulo Gé	21	
–	30 Lévonorgestrel	Monophasique	Microval	28	Microval
30	150 Lévonorgestrel	Monophasique	Microgynon 30	21	Microgynon 30
30	150 Lévonorgestrel	Monophasique	(Minidril Ludeal)	21	Minidril
30/40	150/200 Lévonorgestrel	Biphasique (14+7)	Adepal	21	Adepal
30/40/ 30	50/75/125 Lévonorgestrel	Triphasique (6+5+10)	Trinordiol/ Daily Gé/ Amarence Gé	21	
35	Levonorgestrel	20/30/35 mcg EE ^c (5 + 7 + 9 ; monophasique dans la progestine)		28	
50	50 Norgestrel	Monophasique	Stediril	21	
Troisième génération					
15	60 Gestodène	Monophasique	Melodia/Minesse/Edenelle	24 actifs 4 inactifs	
30	150 Désogestrel	Monophasique	Verroline	21 actifs 7 inactifs	

	20	75 Gestodène	Monophasique	Méliane/Carlin 20/Felixita 20/Harmonet /Efezial 20	21	
	20	150 Désogestrel	Monophasique	Mercillon/Cyléane 20 /Desobel Gé	21	
	30	75 Gestodène	Monophasique	Monéva/Minulet/Felixita 30/Carlin 30/Efezial 30	21	
	30	150 Désogestrel	Monophasique	Vermoline/Cycléane 30/Désobel Gé 30	21	
	35	250 Norgestimate	Monophasique	Cilest/Effiprev	21	
	35	180/215/250 Norgestimate	Triphasique (7+7+7)	Triafemil/Tricilest	21	
	30/40/30	50/70/100 Gestodène	Triphasique (6+5+10)	Phaeva/Tri-Minulet/Perléane	21	
Quatrième génération						
	30	3 Drospirénone	Monophasique	Jasmine	21	
	20	3 Drospirénone	Monophasique	Jasminelle	21	
	20	3 Drospirénone	Monophasique	Jasminelle continu	21 actifs 7 inactifs	
	20	3 Drospirénone	Monophasique	Yaz	24 actifs 4 inactifs	
	35	2 Acétate de cyprotérone	Monophasique	Diane 35/Holgyeme/Lumalia/Evé par Minerva	21	Diane 35
	30	2 Acétata de chlormadinone	Monophasique	Belara	21	
E2V	3mg 2mg 2mg 1mg	0 Diénogest 2000 Diénogest 3000 Diénogest 0 Diénogest	Quadriphasiques	Qlaira	2 jaunes foncés 5 rouges 17 jaunes clairs 2 rouges foncés 2 blancs inactifs	
	3 mg	Etonorgestrel ^c (anneau, implant)				
	2 mg	Norelgestromin ^c				

		(patch)				
	1 mg	Norgestimate				

Ces informations sont à jour jusqu'en septembre 2014. De nouvelles marques avec de nouvelles hormones et formulations synthétiques, et des génériques de marques déjà approuvées, sont fréquemment disponibles. Les caractères gras indiquent le COC de première ligne recommandé. Les italiques indiquent les progestatifs disponibles uniquement dans les contraceptifs non oraux. Les abréviations : EE, éthinyloestradiol ; EV, valérate d'estradiol.

^a Disponible uniquement dans une formulation œstrophasique (jusqu'en septembre 2014). ^b En tant que composant d'un CO, disponible uniquement sous forme de marque (jusqu'en septembre 2014). ^c Disponible uniquement en tant que marque (jusqu'en septembre 2014).

En 1996, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé et commencé une révision périodique appelée Critères médicaux d'éligibilité (MEC) pour l'utilisation de la contraception; la quatrième édition de MEC a été publiée en 2009 [42] avec des mises à jour ultérieures. Le MEC suggère une évaluation des risques et des avantages allant du niveau 1 au niveau 4 (encadré 1, Tableau IV) pour chaque forme de contraception en fonction des facteurs et des conditions médicales spécifiques de la patiente et a été adopté et adapté par chaque pays pour leur propre usage. Des ressources gratuites pour aider à l'utilisation clinique du MEC peuvent être téléchargées sur le site web des «Centers for Disease Control and Prevention (CDC)» [43].

Encadré 1 : Critères médicaux d'éligibilité pour l'utilisation comme méthode contraceptive

Niveau	Définition/signification
1	Les conditions médicales de niveau 1 ne présentent aucune contre-indication à la méthode contraceptive ; la méthode peut être utilisée sans restriction
2	Les avantages de la méthode l'emportent généralement sur les risques prouvés et/ou théoriques pour les femmes souffrant d'affections de niveau 2.
3	Les risques prouvés et/ou théoriques l'emportent généralement sur les avantages pour les femmes souffrant d'affections de niveau 3. En ce moment, l'utilisation de la méthode est non recommandée en générale à moins que d'autres méthodes plus appropriées ne soient ni disponibles ni acceptables.
4	Le risque pour la santé lié à la méthode est considéré comme inacceptable pour les femmes présentant des conditions médicales de niveau 4 ; la méthode est contre-indiquée.

Adapté de Centers for Disease Control and Prevention. Critères d'éligibilité médicale des États-Unis pour l'utilisation des contraceptifs, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-4):2.

Tableau IV : Différentes catégories de critères médicaux d'éligibilité selon l'OMS

Catégorie 1	Catégorie 2
- Age < 40 ans	- ≥ 6 mois du post-partum
- Nullipare	- Age ≥ 40 ans
- Multipare	- J21 - J42 du postpartum sans allaitement
- Après J42 des suites de couche	- Tabagisme avec âge > 35 ans
- Post-abortum	- Obésité avec IMC ≥ 30 kg/m ²
- Antécédent de GEU	- Antécédent d'HTA pendant la grossesse
- Antécédent de chirurgie pelvienne	- Antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire chirurgie majeure sans immobilisation
- Chirurgie mineure sans immobilisation	- Thrombophlébite superficielle
- Varices	- Valvulopathie cardiaque sans complication
- Maux de tête légers sans migraine	- Saignements vaginaux non expliqués
- dépression troubles du cycle	- tumeur mammaire non diagnostiquée
- Endométriose	
- Tumeur bénigne ovarienne	
- Dysménorrhée	
- Maladie trophoblastique	

- Maladie inflammatoire du pelvis	- SIDA traité par NNRTI
Catégorie 3	Catégorie 4
- Plus de 6 semaines et moins de 6 mois postpartum - Postpartum < J21 sans allaitement - Tabagisme à 35 ans et plus et moins de 15 cigarettes par jour - Antécédents d'HTA - HTA contrôlée - TAS entre 140 et 159 mmHg - TAD entre 90 et 99 mmHg	- Age \geq 35 ans et plus de 15 cigarettes par jour - HTA \geq 16/10 - Thrombose veineuse profonde - Cardiopathie ischémique actuelle - Valvulopathie cardiaque compliquée - LES avec anticorps anti-lupique positifs - Cancer du sein actuel - Cancer du foie - Hépatome malin

○ Mécanismes d'action des contraceptifs oraux combinés

Le mécanisme d'action principal des COC est la prévention de l'ovulation obtenue via la suppression du pic de LH. L'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la LH des gonadotrophines hypophysaires sécrétées par l'antéhypophyse qui sont responsables de la sécrétion hormonale ovarienne et de la maturation folliculaire ainsi que de l'ovulation. Les progestatifs inhibent l'ovulation directement en bloquant la gonadotrophine lysine hormone (GNRH) et en supprimant le pic de LH, et en prévenant la libération d'un follicule dominant. Les effets additionnels des COC comprennent l'épaississement de la glaire cervicale la rendant imperméable aux spermatozoïdes ; la perturbation de la mobilité des trompes ; et la modification de l'histologie endométriale.

Comme ils suppriment l'ovulation, les progestatifs constituent l'ingrédient actif principal des COC. La composante oestrogénique potentialise l'action du progestatif en supprimant le pic de FSH qui est nécessaire pour le recrutement du follicule dominant. L'oestrogène agit aussi pour stabiliser la muqueuse endométriale, réduisant ainsi le saignement de privation et permettant un contour favorable du cycle [30, 44].

○ Les avantages de la contraception orale combinée

Prévention de la grossesse

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) modernes sont efficaces pour la contraception, une utilisation parfaite n'entraînant théoriquement que 0,3 grossesse pour 100 femmes au cours de la première année. L'efficacité réelle dépend en grande partie de l'observance. L'utilisation typique des COC se traduit par environ 9 grossesses pour 100 femmes au cours de la première année, ce qui est nettement plus performant que les méthodes de barrière, les spermicides, le retrait et les méthodes de sensibilisation à la fertilité (rythme), mais pas aussi

bien que les DIU, les implants ou injections de progestatif ou la stérilisation [45]. À titre de comparaison, 85% des femmes hétérosexuelles sexuellement actives conçoivent en 1 an sans contraception [45].

Effets bénéfiques sanitaires non contraceptifs

Depuis l'introduction initiale des COC, de nombreux avantages non contraceptifs ont été découverts et utilisés ; en outre, des avantages ont été attribués aux COC qui ne sont pas actuellement prouvés par la recherche (encadré 2). Du fait que les patientes n'ont souvent pas consciences des bénéfices non-contraceptifs, les prestataires de soins de santé ont une importante opportunité de déboulonner les mythes et d'éduquer les patientes sur les bénéfices réels et pertinents [46, 47].

L'acné est une considération importante pour de nombreuses jeunes patientes adultes. Tous les COC sont efficaces pour soulager l'acné dans les essais cliniques [48, 49]. En général, environ la moitié (50 à 90 %) des patientes constateront une amélioration de l'acné après 6 à 9 mois, avec une réduction moyenne de 30 à 60 % des lésions inflammatoires [50, 51]. La composante œstrogène d'un COC diminue la circulation des androgènes libres par 2 mécanismes : (1) la suppression de la production d'androgènes par les ovaires, induite par la LH, et (2) l'induction de la synthèse hépatique de SHBG, qui entraîne des bas niveaux de testostérone libre. L'efficacité comparative contre l'acné entre les formulations de COC n'est pas claire [48, 49]. L'anneau et le patch peuvent ne pas être aussi efficaces contre l'acné que les CO car ils contournent le métabolisme hépatique de premier passage, et n'induisent donc pas la synthèse de SHBG [49, 51].

Encadré 2 : Bénéfices prouvés et effets non contraceptifs non prouvés/infirmés des COC

Bénéfices prouvés

- **Acné**
 - Tous les COC sont efficaces [48]
 - Les nouveaux progestatifs anti-androgéniques (par exemple, la drospirénone) sont supérieurs dans certains essais [48, 52].
- **Le syndrome des ovaires polykystiques**
 - Les COC sont efficaces pour les troubles menstruels associés, l'acné et l'hirsutisme [53].
- Disménorrhée primaire [54-56].
- Disménorrhée secondaire due à l'endométriose [53, 57, 58].
- Trouble dysphorique prémenstruel
 - Seuls les COC contenant de la drospirénone ont démontré un bénéfice
 - Les essais d'autres COC n'ont pas montré de bénéfice par rapport au placebo

- Ménorragie [49, 59]
- Réduction du risque de cancer de l'endomètre, des ovaires et du colon [60]

Les effets non prouvés ou infirmés des COC

- Syndrome prémenstruel [61, 62]
- Croissance des léiomyomes [49]
- Kystes ovariens fonctionnels (traitement) [63]
- Densité minérale osseuse [64]

Les pilules progestatives pures (POP) ne sont pas efficaces contre l'acné, car elles ne contiennent pas d'œstrogènes thérapeutiques. Le composant progestatif des COC se lie aux récepteurs androgènes, ce qui pourrait aggraver l'acné. Cependant, dans un COC, l'effet réducteur des androgènes de la composante œstrogène l'emporte sur l'effet pro-androgène de la composante progestative, ce qui entraîne une diminution globale de l'acné. Il existe de nombreuses formulations différentes de progestatif. Les progestatifs de la dernière génération sont moins androgènes, notamment la DROSP, qui est dérivée de la spironolactone et qui a donc des propriétés anti-androgénique et antiminéralocorticoïdes. La DROSP est supérieure dans le traitement de l'acné par rapport à la combinaison norgestimate triphasique / EE et à la combinaison de NOMAC / 17b-estradiol dans des essais comparatifs [48, 52, 65] mais elle peut également provoquer une hyperkaliémie (en raison de son effet anti-minéralo-corticoïde), nécessitant une surveillance de laboratoire chez certaines femmes [49]. On ne sait pas comment les COC se comparent aux autres traitements de l'acné [48].

Pour la dysménorrhée primaire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement le traitement de première intention, mais les COC sont également efficaces [54]. Sur la base de petits essais, la réponse pourrait atteindre 80% [55], et l'ampleur du bénéfice est significative (avec une diminution du score de la douleur dans un essai de 60 sur 100 à 20 sur 100 sur une échelle visuelle analogique) après un seul cycle de traitement [56].

Il n'y a pas de preuve du bénéfice d'un COC par rapport à un autre [54]. Les COC peuvent également être utilisés pour la ménorragie, avec une diminution prévue du flux sanguin d'environ 40% à 50% [49, 59]. L'administration continue pourrait théoriquement diminuer encore cette baisse étant donné le nombre réduit d'épisodes de saignement programmés. La dysménorrhée secondaire associée à l'endométriose est également une indication pour les COC [53, 58].

L'utilisation de COC à cycle prolongé entraîne une diminution des saignements programmés, avec des rapports variables sur la fréquence des saignements ponctuels ou non programmés.

La plupart des études montrent un nombre similaire de jours avec saignement entre les COC cycliques et les COC à cycle prolongé et des taux d'arrêt similaires [66], les saignements non programmés de l'utilisation prolongée diminuant au cours des premiers mois d'utilisation [66, 67] et moins de symptômes menstruels avec l'utilisation à cycle prolongé [66]. Des études échographiques de la muqueuse de l'endomètre chez les utilisatrices de COC à cycle continu et prolongé ont démontré des bandes endométriales normales, et des biopsies ont confirmé un manque d'hyperplasie [66, 68-70].

Les COC s'attaquent aux effets de l'anovulation et de l'excès androgénique chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), en réduisant l'acné et l'hirsutisme associés à cette affection [53]. Les COC sont associés à des taux plus élevés de lipoprotéines de haute densité et de triglycérides chez les femmes atteintes du SOPK sans affecter les mesures métaboliques, notamment le glucose et l'insuline, d'une manière cliniquement significative [71].

Le trouble dysphorique prémenstruel (PMDD) est une forme grave du syndrome prémenstruel (SPM). Seuls les CO contenant de la DROSP sont approuvés par la FDA pour le traitement du PMDD sur la base d'essais cliniques [49, 72]. Le bénéfice est incertain pour les symptômes plus légers (SPM) [61]. Les symptômes du SPM qui ne sont pas assez graves pour répondre à la définition du PMDD peuvent être traités par des mesures non hormonales, telles que l'exercice, la relaxation et les inhibiteurs sélectifs du récapage de la sérotonine [62].

Les CO ne sont pas efficaces pour le traitement des kystes ovariens fonctionnels [63]. Les COC peuvent empêcher la formation de kystes ovariens fonctionnels [73], en particulier les kystes du corps jaune ; cependant, les COC multiphasiques et les COC à faible dose actuellement utilisés (EE \leq 35 mcg) peuvent être moins efficaces que les COC monophasiques à dose plus élevée [74]. Les CO peuvent améliorer les symptômes de saignement associés aux léiomyomes, mais ils n'ont pas d'effet positif ou négatif sur leur croissance [49]. Enfin, l'utilisation des CO pour la prophylaxie de la migraine menstruelle (sans aura) a donné des résultats mitigés [75]. L'utilisation continue/étendue des COC, ou des préparations tétraphasiques qui diminuent progressivement les doses d'œstrogènes, peut empêcher la diminution prémenstruelle des niveaux d'œstrogènes qui peut précipiter les maux de tête [75-78].

Retour à la fertilité après COC

Le temps médian de retour des règles est de 32 jours après l'arrêt des COC continus [68, 79, 80], et 99% des femmes ont des règles spontanées ou sont enceintes dans les 90 jours suivant l'arrêt des COC [79]. En outre, dans le cadre d'une étude d'un an, la durée d'utilisation n'était pas liée au temps de retour des règles [79].

A.2. Les oestro-progestatifs combinés injectables [81]

Les contraceptifs injectables combinés (CIC) constituent une méthode hautement efficace et réversible de prévention des grossesses, et ils ne nécessitent pas d'administration quotidienne ni d'utilisation au moment du coït. Bien qu'ils soient utilisés dans de nombreux pays, leur acceptabilité pourrait être limitée par les caractéristiques de la méthode, telles que la nécessité d'obtenir une injection mensuelle ou de modifier le schéma des saignements.

Une étude Cochrane a été réalisée en 2013 et a inclus 12 essais. Les CIC comprennent l'acétate de médroxyprogestérone à dépôt (DMPA) 25 mg plus le cypionate d'estradiol (E2C) 5 mg, ainsi que l'énanthate de noréthistérone (NET-EN) 50 mg et l'E2V 5mg. Ces contraceptifs ont entraîné un taux d'abandon précoce des études plus faible que les contraceptifs à base de progestatif pur en raison d'une aménorrhée ou d'autres problèmes de saignement. Les résultats en matière d'acceptabilité ont favorisé le CIC dans une étude et le progestatif pur dans une autre. Des études comparant deux CIC ont montré que le NET-EN 50 mg plus E2V 5mg entraînait moins d'abandon global et moins d'abandon pour cause d'aménorrhée ou de saignement prolongé que le DMPA 25 mg plus E2C 5 mg. Le groupe NET-EN plus E2V présentait également des saignements plus réguliers et moins de périodes de référence de saignement prolongé que le groupe DMPA plus E2C. Les groupes n'ont pas différencié dans leurs taux d'aménorrhée.

B. Oestro-progestatifs séquentiels

Les oestroprogestatifs séquentiels ne contiennent que de l'oestrogène dans les premiers comprimés de la plaquette du fait des nombreux effets secondaires non désirés (cancer du sein), ce type de pilule n'est plus indiqué en contraception régulière. Des exemples de pilules sont : l'ovanon, le physiostat, etc. Leur dernière indication était la contraception post-abortum avec une seule plaquette utilisée pendant un cycle dans le but de faire régénérer la muqueuse et éviter la synéchie. Ils ne sont évoqués ici que dans un but didactique.

2.4.1.2. Les progestatifs

A. Développement et classification des progestatifs en contraception

Les progestatifs utilisés pour la contraception, comme toutes les principales hormones stéroïdes, sont caractérisés biochimiquement par un squelette carboné C21. Différents progestatifs ont été développés à partir du squelette C21 de base pour la contraception. La substitution de l'éthinyl de la testostérone donne un composé actif par voie orale (éthistérone). L'élimination du carbone à la position C-19 de l'éthistérone a changé l'éthistérone d'un androgène en un progestatif, ce qui a entraîné le développement d'une classe de progestatifs appelées dérivés de la 19-nortestostérone. Sont inclus dans cette classe les progestatifs couramment utilisés tels que la noréthindrone, l'acétate de noréthindrone, le lévonorgestrel et le diacétate d'éthinodiol.

Les premiers progestatifs utilisés dans les COC étaient le noréthynodrel et la noréthistérone [13, 32].

La raison du développement des autres progestatifs était l'observation que les premiers progestatifs avaient des propriétés androgéniques entraînant des effets non désirés sur les lipides et la peau. Les progestatifs utilisés dans les CHC peuvent être classés selon différents critères comme suit :

○ Le moment de l'introduction sur le marché

Il est devenu fréquent d'appliquer cette classification "historique". Selon cette classification, on peut distinguer les CHC de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération:

- 1^{ère} génération : noréthynodrel, acétate de noréthistérone.
- 2^e génération : lévonorgestrel.
- 3^e génération : gestodène, désogestrel, norgestimate.
- 4^{ème} génération : DROSP.

L'acétate de cyprotérone et l'acétate de chlormadinone n'ont jamais été inclus dans cette catégorie car les CO contenant de l'acétate de cyprotérone ont été classés à l'origine comme des médicaments pour traiter l'hyper-androgénie chez les femmes qui avaient besoin de contraception. L'acétate de chlormadinone n'a été introduit que dans certains pays et n'est pas disponible au niveau international. Il en va de même pour le DNG qui a été développé en Allemagne et qui est toujours principalement utilisé dans ce pays [82].

○ **Classification en fonction de la structure moléculaire**

La structure moléculaire donne une indication indirecte sur l'action biologique du stéroïde. On peut distinguer différents groupes de progestatifs [82]. Ils sont décrits dans le tableau II.

○ **Classification en fonction de l'interaction avec les récepteurs de stéroïdes**

Selon leur structure, les progestatifs ont des interactions différentes avec les divers récepteurs de stéroïdes dans l'organisme. Les récepteurs de stéroïdes sont situés sur la membrane des cellules cibles et sont liés à l'ADN/ARN et à la synthèse de protéines via différents systèmes de messagers.

Les récepteurs auxquels les progestatifs se lient peuvent être les suivants :

- **Récepteur de progestatif** : Récepteur le plus important pour induire l'effet désiré.
- **Récepteur d'androgène** : L'activation des récepteurs d'androgènes permet de médier les effets androgènes sur la croissance des cheveux et l'activité des glandes sébacées. Certains progestatifs se lient à ce récepteur et peuvent soit le bloquer, soit l'activer (propriétés anti-androgènes voir ci-dessous).
- **Récepteur d'œstrogènes** : Ce récepteur sert de médiateur dans de nombreux tissus, en particulier dans les cellules endométriales.
- **Récepteur des glucocorticoïdes** : L'effet des glucocorticoïdes est lié à l'activation du système de coagulation.
- **Récepteur minéralo-corticoïde** : Ce récepteur sert de médiateur pour la rétention du sodium.

Sur la base de cette classification des activités des récepteurs, plusieurs groupes de progestatifs peuvent être différenciés.

- **Progestatifs androgéniques** : noréthynodrel, lévonorgestrel et norgestimate ont des propriétés androgéniques. Le lévonorgestrel semble avoir non seulement un effet androgénique, mais aussi anti-ostrogéniques.
- **Progestatifs anti-androgéniques** : Les composés les plus importants sont les dérivés de la progestérone l'acétate de cyprotérone et l'acétate de chlormadinone et DROSP. Ces molécules se lient au récepteur et exercent une inhibition compétitive.
- **Progestatifs légèrement anti-androgéniques ou neutres** : gestodène, désogestrel, interagissent principalement avec le récepteur progestatif seul. Le DNG a une action anti-androgénique légère à modérée.
- **Progestatifs anti-minéralo-corticoïdes** : Seul le DROSP a une action anti-minéralo-corticoïde. Les différentes affinités de liaison sont indiquées dans le tableau 5 [13].

Tableau V : Progestatifs contraceptifs et effets extra-progestatifs (adapté de Regidor et Schindler [82]).

	Progestatifs	Anti-gonadotropes	Anti-œstrogène	Œstrogène	Androgène	Anti-androgène	Glucocorticoïde	Anti-minéralocorticoïde	Pro coagulation
Progestérone	+	+	+	-	-	+/-	+	+	+
Dydrogestérone	+	-	+	-	-	+/-	-	+/-	-
Médrogestone	+	+	+	-	-	+/-	-	-	
Dérivés de 17a-hydroxy-progestérone									
Chlormadinonacétate	+	+	+	-	-	+	+	-	-
Cyprotéronacétate	+	+	+	-	-	++	+	-	-
Mégestrolacétate	+	+	+	-	+/-	+	+	-	+
Médroxy-progestéroneacétate	+	+	+	-	+/-	-	+	-	
Dérivés de 19-norprogestérone									
Nomégestrol-acétate	+	+	+	-	-	+/-	-	-	-
Promégestone	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Trimégestone	+	+	+	-	-	+/-	-	+/-	-
Dérivés de la 19-nortestostérone									
Norethistérone	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Lynestrénol	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Noréthnodrel	+/-	+	+	+	+	-	-	-	-
Lévonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Désogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Gestodène	+	+	+	-	+	-	+	+	-
Diénogest	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-	-
Dérivé de la spirolonactone									
Drospirénone	+	+	+	-	-	+	-	+	-

Classification selon la dose du progestatif

On distingue :

- Les macro-progestatifs
- Les micro-progestatifs ou mini pilules

En 1973, la POP, communément appelée "mini-pilule", est devenue disponible. Le seul ingrédient actif POP disponible aux États-Unis et au Canada est la noréthindrone. La POP est moins efficace que les autres méthodes de contraception hormonales et provoque généralement des saignements irréguliers, mais elle est plus sûre que les CHC pour les femmes chez qui les œstrogènes exogènes sont contre-indiqués.

B. Les méthodes contraceptives progestatives

B.1. Implants progestatifs

Les implants hormonaux sont des contraceptifs insérés sous la peau qui fournissent une contraception fiable pendant 3 à 5 ans. Les matrices sont des bâtonnets ou des capsules inertes ou biodégradables qui libèrent le stéroïde correspondant de manière continue pendant une période donnée. « Population Council » de New York étudie la contraception à long terme avec des implants hormonaux sous-cutanés depuis 1966. Les implants hormonaux consistent en une ou plusieurs petites tiges flexibles ou une capsule insérée sous la peau du bras. Selon le produit, ils libèrent les progestatifs d'acétate de mégestrol, noréthindrone, norgestrinone ou étonogestrel pendant une période de 1 à 5 ans.

Le Norplant® (Schering AG, Berlin) était composé de six tiges. Chaque bâtonnet contient 36 mg de lévonorgestrel. La durée d'action totale de ces six bâtonnets était de 5 ans. Le produit n'a pas été commercialisé depuis 2002. Norplant II® (Jadelle®), le produit qui a succédé à Norplant®, est composé de deux bâtonnets souples en silicone (43 mm -2,5 mm) contenant chacun 75 mg de lévonorgestrel et a une durée d'action de 5 ans. Le même produit est commercialisé en Chine sous le nom de Sinoplant® [83].

○ **L'implant hormonal libérant l'étonogestrel (Implanon®)**

- **Composition** : L'Implanon® est un implant hormonal libérant l'étonogestrel. La tige mesure 4 cm de long et 2 mm de diamètre et est composée à 40 % d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) et à 60 % (68 mg) d'étonogestrel (3-céto-désogestrel). La durée d'action après l'implantation sous-cutanée est de 3 ans.

- **Mécanisme d'action** : L'effet principal est l'inhibition de l'ovulation, bien que cet effet inhibiteur soit moindre au bout des 3 ans. Les effets contraceptifs supplémentaires sont la modification de la composition de la glaire cervicale et le fait de rendre l'endomètre moins réceptif à une implantation théorique. L'indice de Pearl (IP) est de 0,38 grossesse pour 100 femmes-années d'utilisation, ce qui est semblable à celui des autres méthodes de contraception à longue durée d'action. La concentration diminue avec le temps à un rythme qui dépend du poids corporel. L'expérience clinique de l'Implanon® chez les femmes de plus de 80 kg est limitée. Les données disponibles ne montrent pas de diminution de l'efficacité chez les femmes obèses.

Un placement précis est essentiel à la fiabilité du produit. Des rapports font état d'une mauvaise insertion de la tige d'Implanon®, ce qui pourrait rendre la tige contraceptive impossible à palper et difficile à trouver. Afin de faciliter l'utilisation du produit en toute sécurité et de le rendre plus facile à localiser, le système a été mis à niveau avec l'Implanon NXT. L'efficacité peut être entravée par des médicaments qui affectent le métabolisme de l'étonogestrel comme les médicaments antiviraux. Aucun risque majeur pour la santé n'est connu. La perte osseuse n'est pas préoccupante. Les contre-indications comprennent le cancer du sein, les maladies actives du foie, les tumeurs bénignes et malignes du foie (à l'exception de l'hyperplasie nodulaire).

- **Les effets secondaires** : Comme pour les autres contraceptifs à base de progestérone uniquement, les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles de la coagulation. Ceux-ci entraînent l'arrêt du traitement à des degrés divers (environ 15 à 18 % aux États-Unis et en Europe et 3 à 4 % en Asie du Sud-Est et en Russie). Chez environ 5 % des utilisatrices, les effets secondaires suivants ont été rapportés : acné, maux de tête, prise de poids, mastalgie, infections vaginales et troubles hémorragiques. Des interactions avec des antibiotiques à large spectre, Millepertuis perforé de St. John, plusieurs agents antiépileptiques et des médicaments modifiant l'humeur ont été documentées. Il convient de garder à l'esprit que le placement et le retrait nécessitent une formation spéciale.
- **Autres avantages** : Des études cliniques ont montré que l'Implanon® est également efficace pour traiter les dysménorrhées graves. Toutefois, le produit n'est pas approuvé à cette fin. Son utilisation dans cette indication thérapeutique est une

utilisation non conforme à l'étiquette, un autre effet bénéfique possible est la diminution de la douleur causée par l'endométriose [83].

B.2. Injections Depo-provera (intramusculaires et sous-cutanées)

Le DMPA est également disponible en injection en dépôt. Dans une dose de : 150 mg/ ml injecté par voie intramusculaire ou à une dose de 104 mg/0,65 ml injecté par voie sous-cutanée. Les deux préparations ont une durée de vie de 3 mois. Le mécanisme d'action du DMPA est comme celui des autres progestatifs et comprend un fort effet anti-gonadotrophique, une inhibition de l'ovulation, une inhibition de la prolifération endométriale et des modifications de la glaire cervicale rendant la glaire impénétrable pour les spermatozoïdes. La dose est une dose standard, et aucun ajustement n'est nécessaire en fonction du poids du corps.

Il n'y a pas de réduction de l'efficacité en cas de prise simultanée d'autres médicaments.

▪ Risques pour la santé

Aucun risque majeur pour la santé n'a été constaté. Cependant, l'utilisation à long terme de DMPA induit une augmentation indésirable du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et réduit la dilatation associée au flux artériel périphérique, ce qui est préoccupant. Le DMPA ne modifie pas les facteurs de coagulation et n'augmente pas la pression sanguine. Certaines études ont mis en évidence un risque accru de MTEV, mais ces études présentent des faiblesses méthodologiques et un petit nombre de cas. Néanmoins, l'OMS a attribué la catégorie 23 au DMPA chez les femmes présentant une TEV actuelle, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou une cardiopathie ischémique.

La principale préoccupation est l'effet du DMPA sur la densité osseuse. Le DMPA supprime la production endogène d'œstrogènes par les ovaires grâce à sa forte action anti-gonadotrope. Par rapport aux non-utilisatrices, la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale des utilisatrices de DMPA diminue de 0,5 à 3,5 % après un an et de 5,7 à 7,5 % après deux ans d'utilisation. L'utilisation du DMPA est donc préoccupante chez les adolescentes lorsque l'accumulation de la masse osseuse est à son maximum, et chez les femmes pré-ménopausées, car il peut y avoir un taux accru de perte de densité osseuse. Cependant, de nombreuses études ont montré que la perte osseuse est réversible et les meilleures preuves actuellement disponibles indiquent que le DMPA ne réduit pas le pic de masse osseuse et n'augmente pas le risque de fractures ostéoporotiques à un âge avancé chez

les femmes présentant un risque moyen d'ostéoporose [84], [85], [86], [87]. Actuellement, le DMPA est contre-indiqué lorsqu'une grossesse est prévue dans l'année qui suit, en présence d'ostéoporose et de facteurs de risque connus de fractures, ou en présence d'aménorrhée hypothalamique, d'anorexie nerveuse ou de traitement chronique aux glucocorticoïdes.

Les effets secondaires comprennent les irrégularités menstruelles (saignements irréguliers et tachetures pendant les 3-6 premiers mois, plus tard il peut y avoir une aménorrhée chez jusqu'à 75% des utilisatrices). La prise de poids peut être comprise entre 3 et 6 kg (surtout chez les jeunes femmes obèses). Des maux de tête, des douleurs abdominales, des vertiges, de la nervosité et de l'asthénie ont également été décrits.

Les avantages comprennent la réduction des saignements menstruels abondants en raison de l'incidence élevée d'aménorrhée après une utilisation prolongée, un risque réduit de maladie inflammatoire pelvienne, une réduction des douleurs endométriosiques, une diminution des crises douloureuses chez les femmes atteintes de drépanocytose et une réduction des symptômes vasomoteurs [88].

B.3. Systèmes intra-utérins contenant du lévonorgestrel

Types

Il existe deux types de systèmes intra-utérins contenant du lévonorgestrel:

- a) le DIU libérant du LNG (LNg 20) - le DIU LNg 20 est constitué d'un cadre en polyéthylène en forme de T avec un collier contenant 52 mg de lévonorgestrel dispersé dans du polydiméthylsiloxane fixé à une tige verticale. In vivo, le DIU LNg 20 libère initialement 20 µg de lévonorgestrel par jour, et diminue de 10 à 14 µg par jour après 5 ans. Le DIU LNg 20 devrait être remplacé après 5 ans;

Les DIU hormonaux sont disponibles depuis 1976, mais leur acceptabilité en tant qu'option contraceptive n'a pas augmenté avant l'introduction de Mirena, un DIU de 52 mg de lévonorgestrel en 2001. Le DIU au lévonorgestrel offre une durée d'utilisation plus longue, une plus grande efficacité et des effets favorables sur les saignements et les crampes menstruels, ce qui le rend plus attrayant que le DIU hormonal précédemment disponible, qui n'était autorisé que pour un an d'utilisation

Le premier DIU au lévonorgestrel, Mirena, est approuvé pour une utilisation de 5 ans, bien que certaines études cliniques suggèrent que l'efficacité peut être maintenue pendant

au moins 7 ans [89, 90]. Contrairement au cadre en T du Copper T380A, le cadre en T de 32 mm de large et 32 mm de long est un Nova T dans lequel les bras se replient vers le haut pour être placés (Tableau V). La tige du cadre en polyéthylène contient un dépôt d'hormones entouré d'une membrane de libération de taux, libérant environ 20 mg de lévonorgestrel par jour au cours des premières semaines, avec une diminution à 18 mg/jour au bout d'un an et à 10 mg/jour après 5 ans [91]. Les études sur les taux plasmatiques de lévonorgestrel suggèrent des taux de libération qui confirmeraient également l'efficacité de ce DIU pendant au moins 7 ans [92, 93].

Un DIU similaire de 52 mg de lévonorgestrel, la Liletta aux États-Unis et le Levosert en Europe, a la même forme, la même taille et le même contenu hormonal que Mirena. Il est intéressant de noter que la notice d'emballage indique que le taux de libération du lévonorgestrel est de 19 µg/jour au départ, puis de 16 µg/jour au bout d'un an et de 13 µg/jour au bout de trois ans. Bien que ces produits aient été introduits sur les marchés américain et européen en 2015 avec une autorisation de 3 ans comme contraceptif, les essais cliniques se poursuivent pour déterminer l'efficacité et la sécurité pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 ans [94].

- b) Il existe également un DIU au lévonorgestrel qui contient 13,5 mg de lévonorgestrel sur un cadre Nova T plus petit que les produits de 52 mg de lévonorgestrel, mesurant 28 mm de large et 30 mm de long. Ce DIU, connu sous le nom de Skyla aux États-Unis et de Jaydess dans le reste du monde, est approuvé pour 3 ans. Ce DIU de 13,5 mg de lévonorgestrel libère quotidiennement approximativement 14µg de lévonorgestrel après les premières semaines, avec une diminution rapide à 10 µg/jour au bout de 2 mois, et à 5 µg/jour au bout de trois ans [91]. Les produits du DIU au lévonorgestrel agissent principalement en épaississant la glaire cervicale qui empêche les spermatozoïdes de remonter dans l'utérus [95]. Des effets supplémentaires dans la cavité utérine, provoquant la décidualisation et l'atrophie de l'endomètre, entraînent une diminution du flux menstruel [92]. Tous les produits DIU libérant du lévonorgestrel provoquent initialement des saignements légers irréguliers. Avec le temps, les produits à base de 52 mg de lévonorgestrel entraînent une diminution continue des saignements, 19 à 20 % d'entre eux provoquant une aménorrhée en un an [91, 94]. Au cours du deuxième mois en général, il y a plus de jours de tache que de jours de saignement lors de l'utilisation du DIU de 13,5 mg de lévonorgestrel [96]. Cependant, les saignements sont plus irréguliers qu'avec les

produits de 52 mg avec des taux d'aménorrhée plus faibles (6% à 1 an et 12% à 3 ans) [91].

Les deux types de DIU à libération de lévonorgestrel agissent en épaississant la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes, en provoquant une décidualisation de l'endomètre et une atrophie glandulaire, en induisant l'expression de glycodéline A dans les glandes endométriales qui inhibe la liaison des spermatozoïdes à l'ovule et en inhibant partiellement l'ovulation (chez environ 20% des utilisatrices).

Efficacité

Les deux types de DIU à libération de lévonorgestrel sont efficaces. Le taux de grossesse cumulé est de 0,5-1,1 après 5 ans d'utilisation continue avec le DIU LN_g 20. Le taux de grossesse cumulé sur 3 ans est de 0,9 avec le DIU LN_g 14.

Contre-indications

Parmi les contre-indications, citons une déformation grave de la cavité utérine, les infections sexuellement transmissibles aiguës, les saignements vaginaux inexplicables, le cancer du sein actuel, la maladie de Wilson et une grossesse connue ou suspectée.

Effets secondaires

Le principal effet secondaire est un saignement irrégulier, très fréquent pendant les 3 à 6 premiers mois. À 24 mois, 50% des utilisatrices de LN_g 20 souffrent d'aménorrhée, 25% d'oligoménorrhée et 11% de taches. Le profil est similaire à celui du stérilet DIU LN_g 14 avec moins d'aménorrhée (13 contre 24% après 3 ans). Les autres effets secondaires sont rares et comprennent la sensibilité des seins, les changements d'humeur et l'acné.

Avantages

L'utilisation du stérilet à libération de lévonorgestrel présente de nombreux avantages. Le principal avantage est la réduction des saignements menstruels abondants et de la dysménorrhée chez les patientes sans pathologie organique et des saignements dus à la diathèse hémorragique, y compris la thérapie anticoagulante. L'efficacité de la réduction de l'intensité des saignements chez les femmes souffrant de fibromes et d'adénomyose n'est pas encore claire et fait l'objet d'étude. Le stérilet à libération lévonorgestrel protège contre les maladies inflammatoires pelviennes, dues à l'épaississement de la glaire cervicale qui agit comme une barrière contre les infections ascendantes. Le stérilet à libération lévonorgestrel

peut être utilisé pour traiter l'endométriose. Il existe une protection de l'endomètre chez les femmes pré-ménopausées et ménopausées qui utilisent un œstrogène de substitution, et une réduction concomitante du risque de cancer de l'endomètre. Le stérilet à libération lévonorgestrel peut également être utilisé pour traiter l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre. Les stérilets lévonorgestrel et surtout le stérilet LNg 14 sont une méthode de contraception très efficace chez les femmes de moins de 20 ans, car ils facilitent l'observance et le taux de poursuite de contraception élevé. La nulliparité n'est pas une contre-indication à l'utilisation de cette méthode de contraception [97, 98].

B.4. Pilule progestative pure (POP)

La base de la contraception par progestatif pur réside dans l'action spécifique des progestatifs sur la physiologie de la reproduction.

Ces actions sont type et dose dépendantes et comprennent :

Inhibition de l'ovulation.

- Modification de la glaire cervicale pour la rendre impénétrable.
- Modifications de l'endomètre qui rendent l'implantation difficile ou impossible.
- Modifications de la mobilité tubaire.

Les caractères cliniques importants de ces méthodes sont les suivants :

Les progestatifs ont très peu d'impact sur le système de coagulation (voir ci-dessus). Leurs effets sur la circulation sanguine et la contractilité des parois des vaisseaux sont très limités. Les études épidémiologiques ne montrent aucun risque significatif de MTEV ou artérielle.

Par conséquent, les contraceptifs progestatifs seuls peuvent être utilisés chez les femmes qui présentent une contre-indication aux COC (catégorie 4 de MEC de l'OMS) ou dont l'utilisation est déconseillée (catégorie 3) [99].

Parmi les contre-indications à la contraception hormonale combinée, on peut citer :

- Les femmes en post-partum (pendant les 21 premiers jours, les femmes qui allaitent).
- Les femmes présentant une combinaison de facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, tabagisme, âge).
- Les femmes présentant des facteurs de risque thromboembolique veineux spécifiques (thrombophilie, antécédents familiaux, immobilisation prolongée,
- Thrombose veineuse profonde aiguë avec traitement anticoagulant).
- Pour les femmes présentant des facteurs de risque artériel spécifiques (hypertension, migraine avec aura, cardiopathie valvulaire, cardiopathie ischémique antérieure).

- Il y a peu de contre-indications à la contraception par progestatif seul, mais elles comprennent : le cancer du sein, les maladies hépatiques actives, les tumeurs hépatiques bénignes et malignes (sauf l'hyperplasie nodulaire).
- Les effets secondaires les plus fréquemment attribués à l'action des progestatifs sont l'acné, l'hirsutisme léger, l'humeur dépressive, les douleurs sexuelles et la prise de poids. Toutefois, ces données ne sont pas basées sur des essais cliniques comparatifs prospectifs, mais principalement sur des données d'observation. L'effet secondaire le plus fréquent de l'utilisation continue de progestatifs est le saignement irrégulier.

La contraception par progestatif seul confère plusieurs avantages supplémentaires importants :

La lactation : Les contraceptifs progestatifs seuls peuvent être utilisés chez les femmes qui allaitent, car ils ne réduisent pas la production de lait et n'ont pas d'effet négatif sur le nouveau-né.

Les symptômes menstruels : Les progestatifs contraceptifs peuvent, grâce à leur action antimitotique et transformationnelle sur les cellules endométriales, réduire la fréquence et l'intensité des saignements utérins. Les progestatifs contraceptifs avec inhibition de l'ovulation peuvent réduire la dysménorrhée. En outre, les progestatifs bloquent la synthèse des prostaglandines dans l'endomètre en réduisant l'épaisseur de l'endomètre.

La migraine menstruelle : Les progestatifs en usage continu réduisent l'intensité de la migraine menstruelle.

Endométriose : Les progestatifs peuvent réduire l'activité proliférative de l'endomètre.

Les anciennes préparations orales contenant du lévonorgestrel et de la noréthistérone sont incapables d'inhiber l'ovulation, mais leur effet contraceptif repose sur l'action sur la glaire cervicale qui devient impénétrable pour les spermatozoïdes. Un effet supplémentaire de ces POP est l'effet sur l'endomètre désynchronisant l'ovulation et la transformation de l'endomètre et la préparation à l'implantation.

Ces préparations doivent être prises à la même heure chaque jour pour exercer l'effet contraceptif. L'indice de Pearl (IP) en d'utilisation typique se situe entre 6 et 8. La nouvelle pilule progestative contenant 75 µg de désogestrel par jour est prise en continu sans pause de 7 jours. Soixante-quinze microgrammes de désogestrel inhibent l'ovulation et sont aussi efficaces que les COC. Cette pilule est également appelée inhibiteur de l'ovulation sans œstrogène. Aucun risque majeur pour la santé n'est connu.

Le cancer du sein, les maladies actives du foie, les tumeurs bénignes et malignes du foie (à l'exception de l'hyperplasie nodulaire) sont les contre-indications classiques.

À cause de la prise journalière nécessaire à la suppression de l'ovulation, il n'y a pas de phase d'arrêt des progestatifs qui est la raison du saignement survenant dans l'intervalle sans pilule lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés dans le régime du 21/7. Les saignements irréguliers sont donc la principale plainte qui peut conduire à l'arrêt de prise.

Les autres effets secondaires progestatifs tels que l'acné, la prise de poids, l'humeur dépressive sont rares.

En outre, on observe un soulagement de la migraine menstruelle, une réduction de la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose et une diminution de l'hyperménorrhée et de la dysménorrhée [100-102].

C. Patch transdermique.

Les hormones synthétiques norelgestromine et éthinylestradiol sont disponibles sous forme de patchs transdermiques. Le système transdermique délivre 150 µg de norelgestromine et 35 µg d'EE par jour [103]. Un patch est appliqué chaque semaine pendant les trois premières semaines du cycle menstruel, puis une semaine sans patch. Pour l'application du patch transdermique, les utilisatrices doivent choisir un endroit propre, sec, intact et non irrité sur l'abdomen, le dos, les fesses ou la partie supérieure du bras, qui ne sera pas contraint ou frotté par les vêtements [103]. Il faut conseiller aux patientes de ne pas utiliser d'huiles, de poudres, de crèmes, de lotions ou de poudres sur le site d'application, car cela pourrait entraîner une mauvaise adhérence du patch [103]. Tant que le patch adhère correctement à une peau propre et sèche, il est conçu pour permettre des activités normales telles que le bain, l'exercice, la douche, la natation et les bains chauds [103]. En outre, il est conseillé de vérifier quotidiennement que le patch maintient bien sa position.

Les effets secondaires sont similaires à ceux des COC, avec en plus une irritation du site d'application. Parmi les autres effets secondaires fréquents, citons les maux de tête, la dysménorrhée et la gêne mammaire [103, 104].

D. Dispositifs intra-utérins en cuivre

D.1. Description

Actuellement, le DIU TCu380A en cuivre (commercialisé sous le nom de ParaGard) est le seul DIU non hormonal disponible aux États-Unis. Ce stérilet a un fil de cuivre enroulé autour de la tige d'un petit cadre en plastique en forme de "T" et des colliers en cuivre sur les deux bras du cadre (Figure 4). Ces colliers prolongent la durée d'action par rapport aux DIU qui ont simplement du cuivre autour de la tige. Le TCu380A est approuvé dans le monde entier pour une durée maximale de 10 ans, mais des études ont montré une efficacité allant jusqu'à 15 ans ou plus [105, 106]. Le cadre en T de 32 mm de large et 36 mm de long est un véritable "T" et les bras se replient vers le bas dans l'inséreur pour la pose du DIU (Tableau 6).

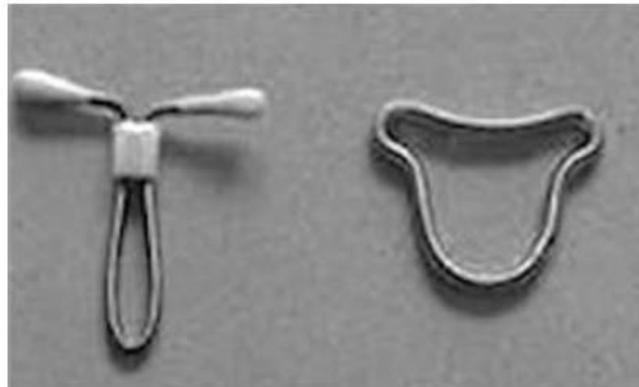


Figure 4 : Dispositif intra-utérin à l'indométhacine de cuivre (DIU).

DIU gamma (à gauche) et DIU médicamenteux 200 (à droite).

D.2. Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action d'un DIU en cuivre est principalement lié à l'effet des ions de cuivre sur la motilité et la viabilité des spermatozoïdes. Les modifications de la glaire cervicale et le recrutement de lymphocytes polynucléaires dans l'utérus aide à l'efficacité du dispositif [107]. Toutefois, une étude récente n'a montré aucune augmentation des populations de cellules inflammatoires du col de l'utérus avec l'utilisation du DIU en cuivre [108]. Les résultats de cette étude impliquent que le mécanisme d'action contraceptive du DIU en cuivre pourrait être les effets du cuivre sur le sperme ou l'ovocyte.

D.3. Effets secondaires

Bien que les DIU en cuivre ne modifient généralement pas la fréquence des menstruations, les produits actuellement disponibles peuvent augmenter le flux menstruel et les douleurs

abdominales de type crampe ; environ 10 à 13 % des utilisatrices se feront retirer le DIU pour des raisons de saignement au cours de la première année d'utilisation [109].

D.4. Avantages

Une étude multinationale comparant le DIU TCU380A à un implant d'étonogestrel a rapporté des taux d'abandon pour cause de saignement de 3,8 et 5,5%, respectivement, après 1 an ($p = 0,025$), et de 8,5% contre 14,6%, respectivement, après 3 ans ($p < 0,001$) [110].

Le DIU en cuivre présente un bénéfice supplémentaire d'efficacité en tant que contraception d'urgence. La pose d'un DIU en cuivre pour la contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel ou une ovulation présente un taux d'échec inférieur à 1 pour 1 000, ce qui est nettement plus efficace que tout contraceptif hormonal d'urgence [111, 112]. Deux facteurs liés aux taux plus élevés d'échec de la contraception orale d'urgence sont l'augmentation du poids et les autres actes de rapports sexuels non protégés dans le même cycle. Ces risques n'existent pas dans le cas d'un DIU en cuivre, qui présente l'avantage de fournir une contraception continue très efficace.

D.5. Bénéfices non contraceptifs des dispositifs intra-utérins

Le DIU au 52 mg de lévonorgestrel confère de multiples bénéfices non contraceptifs, notamment le traitement des saignements menstruels abondants [113, 114]. Lethaby et al ont montré que les saignements menstruels diminuaient de 86 % en 3 mois et de 97 % en 12 mois avec l'utilisation de Mirena [115]. Les DIU sont une alternative rentable à l'hystérectomie/la chirurgie pour les patientes souffrant d'anémie due à des hémorragies utérines qui ne sont pas des candidates idéales à la chirurgie [116, 117]. Il a également été démontré que ce DIU réduit de manière significative le nombre de jours de saignement et la quantité de dysménorrhée et augmente les niveaux d'hémoglobine chez les femmes atteintes d'adénomyose [118]. Le DIU peut également fournir une protection de l'endomètre contre les effets prolifératifs du tamoxifène, lesquels peuvent entraîner des polypes ou un carcinome de l'endomètre [117, 119] Enfin, le DIU a également été utilisé comme composant progestatif pour la thérapie hormonale combinée chez les femmes ménopausées avec un profil de saignement amélioré par rapport aux préparations orales [117].

D.6. Indications et contre-indications pour l'utilisation de dispositifs intra-utérins

Il existe très peu de contre-indications médicales à l'utilisation des DIU, en particulier les DIU contenant du cuivre. Les contre-indications applicables à tous les DIU comprennent les anomalies de la cavité utérine, les malignités et la grossesse. Les recommandations en cas de complications médicales sont compilées dans les critères d'éligibilité médicale de l'Organisation mondiale de la santé et du CDC [41, 99]. La plupart des pathologies ne créent aucune restriction à l'utilisation des DIU en cuivre. L'utilisation des DIU hormonaux est relativement plus restreinte ; cependant, les restrictions sont encore moins nombreuses pour les DIU hormonaux que pour les COC. Par exemple, tous les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés aux femmes atteintes d'un cancer du sein, alors que le DIU en cuivre peut être utilisé. Toutefois, chez les femmes présentant des mutations thrombogènes, de l'hypertension ou une thrombose veineuse profonde, les bénéfices de l'utilisation d'un DIU hormonal l'emportent sur le risque d'utiliser un tel produit [41]. Dans certaines situations, un DIU hormonal peut être utilisé lorsque les COC ou un DIU au cuivre sont contre-indiqués ou relativement contre-indiqués, comme en cas de saignements utérins anormaux avec un risque élevé d'œstrogènes non opposés [41].

D.7. Grossesse extra-utérine et DIU

Les grossesses extra-utérines sont rares, les estimations actuelles sont entre de 0,5 à 1,5 % des grossesses déclarées [120, 121]. Bien que l'utilisation du DIU permette d'éviter les grossesses, celles-ci peuvent se produire et se produisent encore. Si une grossesse survient avec l'utilisation d'un DIU, il s'agit plus probablement d'une grossesse extra-utérine, par rapport à une grossesse sans contraception. Environ 6 à 9 % des grossesses survenant avec un DIU en cuivre en place sont extra-utérines et environ 50 % des grossesses avec un DIU de 52 mg de lévonorgestrel sont extra-utérines [98, 122]. Toutefois, comme la grossesse est si bien évitée avec l'utilisation d'un DIU, le nombre global de grossesses extra-utérines reste très faible.

En résumé, il existe aujourd'hui de nombreuses variétés de DIU, ce qui permet au clinicien et à la patiente de choisir le produit qui répond le mieux à ses besoins médicaux et reproductifs. Bien que l'idée de placer quelque chose dans l'utérus à des fins de contraception ne soit pas nouvelle, les progrès technologiques ont donné naissance à des contraceptifs à longue durée d'action très efficaces qui peuvent offrir davantage d'options et de bénéfices.

Tableau VI : Différents DIU disponibles ou en cours de développement

Nom du DIU	Type de cadre	La taille du cadre	Composant actif	Disponibilité	Durée d'action en année	Autres bénéfices et utilisations
DIU en cuivre						
T380A	Cadre en T en plastique avec colliers en cuivre aux bras et fil sur la tige	32 mm x36 mm	380 mm ² de cuivre	À l'échelle mondiale	Approuvé pour 10 ans (probablement 15 ans et plus)	Efficace pour contraception d'urgence
Multiload 250 Multiload 375	Cadre en U avec fil de cuivre enroulé autour de la tige	19,5 mm x 29,4 mm 19,5 mm x 32,5 mm	250 mm ² de cuivre 375 mm ² de cuivre	Europe, Océanie L'Inde, l'Asie, Amérique, Canada	3 5	
Nova-T 380	Cadre en T en polyéthylène avec fil de cuivre autour du noyau d'argent	32 mm x 32 mm	380 mm ² de cuivre	Europe, Asie, Canada, Océanie, Inde	5	
VeraCept	Perles de cuivre sur un cadre de Nitinol	30 mmx32 mm	175 mm ² de cuivre	En cours d'étude	3	Moins de changements dans les saignements et les crampes
GyneFix 200 GyneFix 300	Sans cadre (sur suture en polypropylène)	[5 mm x2,2 mm] x 4 [5 mm x 2x2 mm] x 6	200 mm ² de cuivre 300 mm ² de cuivre	Europe, Canada, Israël, Turquie, Chine	3-5 5	Efficace pour contraception d'urgence
IUB	Cadre sphérique en nitinol	12-18 mm	300 mm ² ou 380 mm ² de cuivre	En cours d'étude	5	
Medicated Gamma Gamma Cu380	Cadre en fil d'acier inoxydable avec cuivre incorporé	26 mm x 26 mm	250 mm ² de cuivre 380 mm ² de cuivre	Chine	8	

Nom du DIU	Type de cadre	La taille du cadre	Composant actif	Disponibilité	Durée d'action en année	Autres bénéfices et utilisations
			25 mg d'indométhacine			
Medicated Cu200	Cadre en fil d'acier inoxydable avec cuivre incorporé	Non disponible	200 mm ² de cuivre 18 mg d'indométhacine	Chine	Non disponible	
DIU au levonorgestrel						
Mirena SIU	Polyéthylène Nova-T	32 mm x 32 mm	52 mg LNG	À l'échelle mondiale	Approuvé 5 ans (probablement 7 ans)	Traitement des saignements menstruels abondants, de l'hyperplasie, de l'hormonothérapie substitutive
Liletta SIU Levosert SIU	Polyéthylène Nova-T	32 mm x 32 mm	52 mg LNG	Europe, États-Unis, Afrique	Approuvé 3 ans (probablement 7 ans)	Traitement des saignements menstruels abondants, de l'hyperplasie, de l'hormonothérapie substitutive
Skyla SIU Jaydess SIU	Polyéthylène Nova-T	28 mm x 30 mm	13,5 mg LNG	Europe, Amérique du Nord	3	
19,5 mg LNG SIU	Polyéthylène Nova-T	28 mm x 30 mm	19,5 mg LNG	En cours d'étude	3 – 5	
19.5 mg LNG SIU	Sans cadre (sur fil non résorbable)	1,6 mm x 3 cm 1,6 mm x 4,6 cm	14 µg LNG par jour 20 µg LNG par jour	En cours d'étude	5 5	
Femilis slim Femilis	Dispositif EVA en forme de T	24 mm x 30 mm 28 mm x 30 mm	40 mg LNG 60 mg LNG	Europe	3 5	

Abréviations : Cu, cuivre; EVA, éthylène-acétate de vinyle ; UI, intra-utérin ; DIU, dispositif intra-utérin ; SIU, système intra-utérin ; LNG, lévonorgestrel.

E. Anneaux vaginaux

E.1. Concept de contraception par voie vaginale

Le concept de la contraception par voie vaginale repose sur la combinaison de deux principes : la capacité des stéroïdes à diffuser lentement à un rythme constant à travers des élastomères de silicone biocompatibles [123], et la capacité de l'épithélium vaginal à absorber rapidement dans la circulation les stéroïdes placés dans le vagin [124, 125]. La vascularisation du vagin consiste en un réseau complexe d'artères et de veines qui favorise l'absorption de stéroïdes et d'autres molécules par l'épithélium vaginal dans la circulation systémique, ce qui en fait une voie d'administration très efficace. L'attractivité de la voie vaginale pour l'administration de stéroïdes et d'autres médicaments réside dans le fait qu'elle évite l'absorption gastro-intestinale et le métabolisme hépatique de premier passage, et dans sa biodisponibilité plus importante que l'administration des mêmes doses de stéroïdes par d'autres voies [126]. Il est donc possible d'utiliser des doses plus faibles et une exposition systémique plus faible, tout en obtenant le même effet pharmacodynamique.

La plupart des dispositifs ont un effet important initial, probablement dû à l'accumulation de stéroïdes à la surface de l'anneau pendant le stockage [127-130], mais après cet effet, une libération constante de médicament à partir du réservoir de stéroïdes dans l'élastomère entraîne des niveaux sanguins stables de la dose minimale requise, contrairement aux fluctuations quotidiennes des stéroïdes associées aux contraceptifs oraux. En outre, les stéroïdes inactifs par voie orale peuvent être administrés à l'aide d'un anneau vaginal.

Un autre avantage est que, contrairement au diaphragme, le site du vagin où l'anneau est placé n'a pas d'importance pour son efficacité, car toute partie de l'épithélium vaginal est également capable de permettre le transfert de stéroïdes dans la circulation sanguine. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'avoir des instructions spéciales pour le placement, ce qui rend le contraceptif par voie vaginale encore moins dépendant du prestataire que le diaphragme. Ainsi, l'anneau vaginal a l'avantage d'être le seul contraceptif à longue durée d'action qui soit "contrôlé par l'utilisatrice", ce qui donne aux femmes la possibilité de commencer ou d'arrêter l'utilisation quand elles le souhaitent.

Une caractéristique très importante de l'anneau vaginal est qu'il ne nécessite pas d'initiative quotidienne de la part de l'utilisatrice, ce qui élimine la possibilité d'oublier une prise quotidienne. Il est pertinent de rappeler que les principales raisons de l'échec de la contraception lors de l'utilisation de la pilule sont attribuées au non-respect de la méthode par

les femmes, principalement en raison de l'oubli, avec une réduction conséquente de l'efficacité [131].

Les études d'acceptabilité menées auprès des utilisatrices de différents prototypes d'anneaux auprès de femmes de différentes cultures ont montré une grande satisfaction des utilisatrices. La commodité d'utilisation, l'efficacité et l'absence d'obligation de prendre des médicaments quotidiennement figurent parmi les caractéristiques les plus appréciées de l'anneau contraceptif [132-137]. En raison de toutes ces caractéristiques, les anneaux vaginaux sont devenus des candidats très attrayants pour les méthodes contraceptives à longue durée d'action et très efficaces.

E.2. Historique du développement

Un nombre considérable d'anneaux contraceptifs délivrant à la fois un progestatif et un oestrogène, pour une utilisation cyclique (3 semaines en 1 semaine), ainsi que des anneaux à progestatif seul pour une utilisation continue ont été étudiés au cours des 4 dernières décennies, mais nous ne développerons ici que ceux commercialisés actuellement.

E.3. Anneaux actuellement commercialisés

E.3.1. Anneau de progestérone pour les femmes qui allaitent.

La progestérone présente des avantages potentiels pour la contraception pendant l'allaitement, car c'est l'hormone naturelle et elle est pratiquement inactive lorsqu'elle est administrée par voie orale ; il est donc peu probable qu'elle affecte le nourrisson, même si elle est présente dans le lait maternel. Cet anneau a une conception homogène avec 22,5 % w/w de progestérone dispersée dans du silicone. Le diamètre extérieur et le diamètre de sa section transversale sont respectivement de 58 et 8,4 mm. La libération in vitro est d'environ 10 mg/jour de progestérone pour une durée de vie effective de 3 mois.

L'anneau de progestérone a été testé pour la première fois sur 128 infirmières en bonne santé au Chili [138]. Les anneaux libérant 5 ou 10 mg de progestérone par jour ont été insérés au 60^e jour du post-partum et remplacés tous les 3 mois, alors que les femmes étaient encore allaitante maternel, pour un suivi de 2 ans maximum. Une grossesse a été observée chez 739 femmes-mois d'utilisation de l'anneau progestérone, contrairement à 19 grossesses sur 677 femmes-mois des femmes allaitantes non soignées. Aucun effet nocif n'a été détecté sur la lactation, la croissance des nourrissons et la santé maternelle/infantile.

En raison de sa conception homogène, l'anneau vaginal de progestérone (AVP) présente des taux sériques décroissants tout au long de sa durée d'utilisation de 3 mois. Les concentrations de progestérone les plus élevées ont été atteintes à la première semaine d'utilisation de l'anneau (33,7 nmol/L), et sont tombées à 50 % et 30 % de ce niveau à 9 et 16 semaines d'utilisation [139].

Dans une autre étude chilienne, 187 femmes allaitantes ont commencé à utiliser l'anneau au jour 57 ± 3 du post-partum et ont été suivies pendant un an ou jusqu'au sevrage. Aucune grossesse n'a été observée chez 1339 femmes-mois d'exposition. La durée de l'aménorrhée de la lactation était significativement plus longue par rapport au groupe comparatif utilisant le T380A en cuivre [140].

Le « Population Council » a mené un vaste essai multicentrique auprès de femmes allaitantes, comparant l'anneau de progestérone à 10 mg/jour avec le cuivre T380A [141]. Au total, 802 utilisatrices de l'anneau et 734 utilisatrices de DIU ont été incluses entre les jours 29 et 63 du post-partum. L'anneau de progestérone a libéré une dose moyenne de 10 mg/jour pendant une période de 3 mois. Le taux de grossesse sur un an pour l'AVP était de 1,5 pour 100 et ne différait pas de manière significative du DIU. Plus de la moitié des sujets ayant reçu l'anneau continuaient à l'utiliser six mois après leur admission. Les utilisatrices de l'anneau se plaignaient davantage de problèmes vaginaux que les utilisatrices du DIU (25,8 % et 16,8 %, respectivement). Seulement 5,8 % des utilisatrices avaient cessé d'utiliser l'anneau en raison de problèmes menstruels à 12 mois, tandis que 46 pour 100 utilisatrices de l'anneau demeuraient d'aménorrhée 12 mois après l'accouchement. Les performances de lactation, la santé et la prise de poids des nourrissons étaient similaires chez les utilisatrices de l'anneau ou du DIU.

Une étude de pré-enregistrement évaluant 285 volontaires a été entreprise au Chili avec des anneaux fabriqués localement ; aucune grossesse n'est survenue parmi les 2320 femmes-mois d'exposition. Une proportion importante d'utilisatrices d'anneaux (26,8 %) ont cessé de l'utiliser en raison de problèmes liés à l'utilisation : non-respect des instructions, expulsions ou utilisation inconfortable de l'anneau. La durée de l'aménorrhée lactationnelle était de 361 ± 9 jours pour l'AVP contre 198 ± 8 jours dans le Groupe T-Cu. L'augmentation du poids des nourrissons a été similaire dans les deux groupes. Aucun événement indésirable grave n'a été détecté. Ces résultats ont conduit à l'enregistrement de l'AVP par l'Institut chilien de santé publique en février 1998 comme étant le premier anneau vaginal approuvé pour la contraception [139]. Une étude plus récente a évalué l'utilisation prolongée de l'anneau jusqu'à

4 mois (au lieu de 3) chez 192 utilisatrices, concluant qu'il était sûr et efficace pour la contraception des femmes qui allaitent pendant cette période [142].

Malheureusement, cet anneau contraceptif à base de progestérone pour les femmes qui allaitent n'est actuellement commercialisé qu'au Chili, au Pérou, en Bolivie et en Équateur. Le Population Council coordonne une vaste étude en Inde dans le but d'étendre les informations sur la sécurité et l'efficacité de cet anneau pour l'utilisation de la contraception pendant l'allaitement dans différentes populations (Population Council, communication personnelle).

E.3.2. NuvaRing

Le NuvaRing est constitué d'un copolymère d'évatanone, dans lequel sont également dispersés 2,7 mg d'EE et 11,7 mg d'étonogestrel (ENG) est le 3-céto-désogestrel, qui est le métabolite actif du désogestrel. L'anneau libère régulièrement 15 mcg EE et 120 mcg ENG par jour. L'inhibition de l'ovulation est le mécanisme d'action contraceptif [143, 144]. Chaque anneau est destiné à être utilisé dans un seul cycle avec un calendrier de 3 semaines d'entrée et 1 semaine de sortie. Après l'insertion du NuvaRing, des concentrations sériques de 1578 ng/L d'étonogestrel et de 19,1 ng/L d'EE ont été atteintes en une semaine environ, avec une diminution linéaire lente et progressive avec le temps, jusqu'à une moyenne de 1374 et 17,6 ng/L, respectivement, à la troisième semaine d'utilisation [130]. L'exposition systémique à l'ENG est similaire entre le NuvaRing et un CO contenant 150 mcg de désogestrel et 30 mcg d'EE, alors que l'exposition systémique à l'EE avec le NuvaRing est environ 50% de celle du CO [130]. L'exposition à l'EE était 3,4 fois plus faible ($p < 0,05$) avec le NuvaRing qu'avec le patch transdermique libérant 20 mcg d'EE (Evra, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NY, USA) et 2,1 fois plus faible ($p < 0,05$) qu'avec un COC de 30 mcg [145].

Deux grandes études ouvertes, non comparatives et multicentriques ont été menées en Europe, aux États-Unis et au Canada [146, 147], tandis que deux autres grandes études ouvertes, randomisées, de phase III comparant le NuvaRing aux COC ont également été menées en Europe et en Amérique latine. L'une de ces études a comparé le NuvaRing à un CO contenant 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'EE [148], tandis que l'autre a comparé le NuvaRing à un comprimé contenant 30 mcg d'EE et 3 mg de drospirénone [137], pendant que l'autre étude a comparé NuvaRing à une pilule contenant 30 mcg d'EE et 3 mg de drospirénone. Des analyses approfondies de toutes ces études ont été publiées par Roumen [149, 150]. Une revue Cochrane comparant les anneaux vaginaux aux CO a également été mise à jour en 2009 [151].

Efficacité

Les études NuvaRing ont constamment démontré une grande efficacité contraceptive sans différence significative avec les CO [151], Tableau 6. Dans le cadre d'un essai multicentrique d'un an, auquel ont participé 1 145 utilisatrices du NuvaRing dans 52 centres situés pour la plupart en Europe, six grossesses ont eu lieu au cours de 12 109 cycles d'exposition, ce qui donne un indice de Pearl de 0,65 (intervalle de confiance de 95 % : 0,24-1,41) [146]. Dans une autre publication, combinant l'ensemble de données européennes ci-dessus avec les données de 48 centres au Canada et aux États-Unis, 21 grossesses ont eu lieu parmi 2322 utilisatrices du NuvaRing qui ont été suivies pendant 23 298 cycles, ce qui donne un indice de Pearl de 1,18 (intervalle de confiance de 95% [IC]: 0,73-1,80) [147]. Dans les essais comparatifs avec les CO, l'indice de Pearl était similaire pour les deux méthodes, 1,23 et 1,19 pour le NuvaRing et le COC à LNG/EE, respectivement, et 0,25 et 0,99 pour le NuvaRing et le COC à DROSP/EE, respectivement (tableau VII) [137, 148].

Tableau VII : Efficacité contraceptive avec le NuvaRing dans les essais non comparatifs et comparatifs (population ITT)

Étude	Méthodes	N	Indice de Pearl	IC à 95%
Roumen et al.,2001 [146]	NuvaRing	1145	0,65	0,24 – 1,14
Dieben et al.,2002 [147]	NuvaRing	2322*	1,18	0,73 – 1,80
Oddsson et al., 2005[148]	NuvaRing	512	1,23	0,40 – 2,86
	150 LNG/30 EE COC	518	1,19	0,39 – 2,79
Ahrendt et al. 2006 [137]	NuvaRing	499	0,25	0,01 – 1,36
	DRSP 3/30EE COC	484	0,99	0,27 – 2,53

Tableau adapté de Roumen [150].

* Inclut les femmes dans l'étude de Roumen et al. [146].

Taux de poursuite, compliance et acceptabilité

Les taux de poursuite dans les grands essais non comparatifs et randomisés ont été bons pour le NuvaRing, allant de 71,1 % à 74,9 % des femmes arrivant à la fin de l'étude d'un an, ce qui est similaire aux 71,2-74,6 % des utilisatrices de la pilule [137, 146-148].

La compliance était supérieure à 85% dans la plupart des essais non comparatifs et randomisés (allant d'un maximum de 90% dans les sites européens à 79,9% en Amérique du Nord). La compliance était similaire entre les utilisatrices de NuvaRing et les utilisatrices de COC dans les essais randomisés [137, 148].

Dans une vaste étude d'acceptabilité menée auprès de 1950 utilisatrices du NuvaRing participant à deux essais cliniques menés en Amérique du Nord et en Europe, 98 % des femmes à la fin du cycle 13 ont déclaré que l'anneau était facile à insérer ou à retirer, alors que ce chiffre était légèrement supérieur à 90 % pour les personnes ayant arrêté prématurément. De même, la raison la plus populaire pour laquelle l'anneau est apprécié est "ne pas avoir à se souvenir de quoi que ce soit" (45,5%), suivie par la "facilité d'utilisation" citée par 26,6% des femmes et l'efficacité (12,7%) [136].

Effets indésirables

Au moins un événement indésirable a été signalé chez 58-66% des utilisatrices de NuvaRing et 54-63% des utilisatrices de COC dans quatre grands essais. Parmi ceux-ci, 29-38% et 22-23% des événements indésirables chez les utilisatrices du NuvaRing et des COC étaient au moins possiblement liés à l'utilisation de contraceptifs (Tableau VIII). Les événements indésirables les plus fréquemment signalés comme pouvant être liés à la contraception étaient les maux de tête, les problèmes liés à l'anneau, les vaginites, la leucorrhée et les nausées (tableau 7) [137, 147, 148]. Cependant, ces plaintes individuelles ont été signalées avec une faible fréquence (<8%). L'incidence des événements indésirables liés aux œstrogènes, tels que la sensibilité des seins, les maux de tête et les nausées, était similaire entre les utilisatrices de NuvaRing et de COC. La seule différence entre les utilisatrices de NuvaRing et de COC était les incidences plus élevées d'événements locaux tels que la leucorrhée, la vaginite, la gêne vaginale et les événements liés à l'anneau (sensation de corps étranger, problèmes cotaux, expulsions).

Tableau VIII : Fréquence de la déclaration des événements indésirables par les femmes et de l'arrêt de l'utilisation du NuvaRing et des COC en raison d'événements indésirables

	Dieben et al., 2002 [147]	Oddsson et al., 2005 [148]		Ahrendt et al., 2006 [137]	
	NuvaRing	NuvaRing	LNG/EE COC	NuvaRing	DRSP/EE COC
Effets indésirables (EI)					
EI associés possible	37,5	28,9	22,1	29,1	23,5
Maux de tête	5,8	7,2	5,8	6,8	7,6
Associés à l'anneau	4,4	4,7		6,8	
Vaginite	5,6	3,9	1,0	4,6	2,1
Leucorrhée	4,8	3,5	0,2	3,2	1,0
Nausée	3,2	2,7	4,0	0,8	3,7
Interruptions					
Interruptions dues à EI	14,1	11,3	8,7	12,2	9,9
Interruptions dues à des événements liés aux appareils	2,5	2,1	–	3,0	–
Interruptions dues à des maux de tête	1,3	0,8	1,5	1,0	1,7

2.4.2. Les méthodes avec barrières

2.4.2.1. Préservatifs masculins.

Le préservatif masculin est une des méthodes les plus populaires et les plus abordables de contrôle des naissances. Les préservatifs en latex sont les meilleurs pour prévenir les grossesses et protègent également contre les IST telles que le VIH/sida et l'herpès s'ils sont utilisés correctement [152]. Les préservatifs sans latex sont fabriqués en polyisoprène, en polyuréthane ou en agneau naturel. Le polyisoprène est un type de caoutchouc naturel qui est extensible et indéformable, contrairement au polyuréthane [153, 154]. Le polyisoprène est une version synthétique d'un matériau dérivé de la sève de l'hévéa et ne contient pas de protéines de latex, mais il est aussi solide et sûr que le latex [154]. L'utilisation de préservatifs en polyisoprène présente des avantages par rapport aux préservatifs en polyuréthane ou en latex. Les préservatifs en polyisoprène s'étirent et sont moins susceptibles de glisser ou de se briser. Les préservatifs en polyisoprène sont approuvés par la FDA comme une méthode efficace de prévention des grossesses et de réduction de la propagation des IST. L'un des inconvénients des préservatifs en polyisoprène est leur épaisseur, qui réduit le transfert de chaleur entre les partenaires.

Le polyuréthane est un type de plastique qui ne s'étire pas comme le latex ou le polyisoprène ; par conséquent, les taux de glissement et de rupture sont plus élevés [155]. Il est plus fin que la plupart des préservatifs en latex, a peu ou pas d'odeur et n'est pas endommagé par les produits à base de pétrole. L'efficacité des préservatifs en polyuréthane pour prévenir les grossesses et la transmission des IST a été approuvée par la FDA. Les préservatifs en polyuréthane transmettent également mieux la chaleur que le latex, ce qui améliore la sensibilité.

Les préservatifs en peau d'agneau sont fabriqués à partir de l'intestin de l'agneau [156]. Ils sont bénéfiques en termes de confort et transmettent très bien la chaleur à travers une membrane poreuse. Certains utilisateurs peuvent se plaindre d'une odeur distincte [156]. Le plus important est de noter que les préservatifs en peau d'agneau ne protègent pas contre la transmission des IST ou du VIH, ils ne sont efficaces que comme méthode de barrière pour la contraception [156]. Ces préservatifs ont également une bande Kling-Tite®, qui est appliquée par la main à la base du pénis pour maintenir le préservatif en place.

2.4.2.2. Préservatif féminin.

Le préservatif féminin est une fine gaine de latex synthétique souple qui s'insère sans serrer dans le vagin. Il a une forme différente de celle du préservatif masculin et est inséré par voie vaginale. Le préservatif est composé de deux anneaux flexibles, une extrémité fermée est insérée dans le vagin et l'autre extrémité ouverte reste à l'extérieur du vagin [157]. Le préservatif protège efficacement contre les IST et la transmission du VIH. Le préservatif féminin peut être inséré dès 8 heures avant le rapport sexuel. Les inconvénients comprennent le fait que les deux partenaires ont une impression de sensations inconfortables et sentent le matériel l'anneau interne et externe durant le rapport sexuel [157]. La mise en place correcte du produit peut également représenter un défi pour les utilisatrices.

2.4.2.3. Diaphragme.

Le diaphragme est une coupe en latex ou en silicone avec un bord flexible placé contre les parois vaginales. Le diaphragme recouvre complètement le col de l'utérus [158]. Il est typiquement utilisé avec un spermicide, offrant ainsi une barrière physique et chimique aux spermatozoïdes. Il est plus efficace que les préservatifs masculins et les autres méthodes de barrière féminine [158]. Les préservatifs masculins peuvent être utilisés en même temps qu'un diaphragme pour améliorer l'efficacité de la contraception. Le diaphragme doit rester dans le vagin pendant au moins 6 heures après le rapport sexuel, mais pas plus de 24 heures [158].

Les inconvénients de l'utilisation sont un risque accru d'infections urinaires et une vidange incomplète de la vessie. Une maladie plus grave est le risque de syndrome de choc toxique si le diaphragme est laissé dans le vagin pendant plus de 24 heures.

2.4.2.4. Cape cervicale.

La cape cervicale est en forme de dôme et fabriquée en silicone. Le dôme concave s'adapte parfaitement au col de l'utérus et est maintenu en place par les parois musculaires du vagin [159]. La cape est munie d'une bande qui s'étend sur toute la longueur du dôme pour être retirée du vagin et doit être utilisée avec un spermicide. Ce dispositif peut être inséré jusqu'à 42 heures avant le rapport sexuel et doit rester dans le vagin pendant au moins 6 heures après le rapport pour s'assurer que les spermatozoïdes sont morts [159]. Le bouchon peut être laissé en place pendant 48 heures, mais il est recommandé de le retirer avant 24 heures pour éviter le développement d'une mauvaise odeur. À ce jour, aucun cas de syndrome de choc toxique n'a été signalé, mais la prudence est de mise. En comparaison avec le diaphragme, la cape cervicale est associée à une plus faible incidence d'infections urinaires. La cape cervicale est contre-indiquée chez les femmes ayant des antécédents de cancer du col de l'utérus et chez les femmes dont le col de l'utérus a une forme anormale.

2.4.2.5. Préparations spermicides.

Les produits spermicides sont une autre forme de contrôle des naissances. Ces agents chimiques tuent les spermatozoïdes. L'ingrédient actif est le nonoxynol-9, qui peut être formulé sous forme de gels, de crèmes, de mousse en aérosol, de film vaginal et d'éponges. Les préparations spermicides sont faciles à utiliser, mais le moment de leur utilisation est essentiel pour l'efficacité. En général, les préparations ont besoin de 10 à 15 minutes dans le vagin pour devenir efficaces avant d'être exposées au sperme [160]. Les inconvénients des formulations spermicides sont le faible taux d'efficacité et le fait que le nonoxynol-9 provoque une irritation du vagin ou du pénis.

2.5. Nouveaux développements et perspectives futures

Deux nouvelles innovations ont été observées en 2018. La première, un nouvel anneau vaginal combiné avec de l'éthinylestradiol et le désogestrel a été lancé sur le marché en 2017. Et la deuxième, les investigations en cours concernant une nouvelle pilule progestative pure contenant 4 mg dans une forme de 24/4 application.

A. Ornibel

Ornibel® est un nouvel anneau vaginal contraceptif dont les polymères sont différents de ceux de l'anneau contraceptif existant. Ces nouveaux polymères permettent une libération plus stable et progressive des deux hormones pour éviter les effets indésirables de l'EE et de l'ENG. Comme la composition de l'anneau est différente, une libération plus progressive et constante des deux médicaments est obtenue. Mais surtout l'étonorgestrel est dans une concentration de sous-saturation. C'est pourquoi cet anneau n'a pas besoin de chaîne du froid pour le stockage. Cela améliore la faisabilité de l'anneau et faisant d'Ornibel® une évolution de la technologie des anneaux [161].

B. Pilule progestative contenant seulement drospirénone

Des études ont été publiées décrivant l'efficacité et les avantages particuliers d'une nouvelle pilule progestative contenant de la pilule progestative contenant seulement drospirénone.

Dans une étude prospective, multicentrique et non comparative menée sur 41 sites européens chez des femmes en bonne santé par Archer et al [162], 4 mg de DROSP par jour pendant 24 jours suivis d'un placebo pendant 4 jours ont été administrés. Un total de 713 participantes avec 7638 cycles a été analysé. L'IP global était de 0,51. La proportion de participantes présentant des saignements a diminué, passant de 72 % au cycle 1 à 40 % au cycle 6, et de 32,15 au cycle 13. Le profil général des saignements s'est considérablement amélioré. Duijkers et al [163] ont également pu montrer que malgré la période sans hormones de 4 jours et les multiples retards intentionnels de 24 heures dans la prise de comprimés, l'inhibition de l'ovulation était maintenue. Cette propriété distingue cette pilule sans œstrogène de nouvelle génération des POP traditionnels en permettant une « fenêtre de sécurité » ou flexibilité dans la prise de 24 h ; cela signifie que la fenêtre de prise est doublée. Et, comme on le sait également pour d'autres progestatifs, il a pu être démontré que cette formulation améliore la sécurité, car aucune modification des paramètres hémostatiques n'a pu être observée après la prise de ce nouveau contraceptif. Le DROSP n'a donc pas augmenté le risque thromboembolique, ajoutant ainsi un autre avantage [164].

En résumé, les progestatifs jouent un rôle essentiel dans la contraception de manière indépendante s'ils sont utilisés avec ou sans œstrogènes. Même s'ils sont différents par leur structure et leur profil d'action, ils présentent un mode d'action multifocal en matière de contraception. Outre l'effet progestatif commun, chaque progestatif a un profil d'effet partiel, ce qui est extrêmement pertinent lorsqu'il est utilisé cliniquement. Les effets et les éventuels effets secondaires peuvent être influencés ou déterminés par ce modèle.

2.6.Prescription

2.6.1. Examen

2.6.1.1. Interrogatoire

Les prescripteurs peuvent trouver difficile de s'y retrouver dans le nombre de formulations différentes et peuvent penser à tort que des examens des seins et du pelvis sont nécessaires avant la première prescription et les renouvellements ultérieurs, Tableau IX. Il convient d'obtenir les antécédents médicaux de base avant de prescrire un CHC. Les contre-indications relatives et absolues aux CHC sont énumérées dans le tableau 8 et comprennent l'hypertension, la vasculopathie, les maladies hépatiques avancées et le cancer du sein, ces deux dernières contre-indications étant également des contre-indications aux POP [41]. En cas d'hypertension pulmonaire, la grossesse est contre-indiquée en raison du risque de mortalité maternelle de 30 à 50 %. Les CHC sont généralement déconseillées [165] : les MTEV aiguës ou chroniques peuvent causer ou exacerber l'hypertension pulmonaire ; les interactions médicamenteuses peuvent réduire l'efficacité des approches hormonales systémiques [166, 167], et les œstrogènes pourraient jouer un rôle étiologique dans cette affection [165].

Tableau IX : Affections dans lesquelles les risques des COC l'emportent sur les bénéfices

Conditions			Risque de niveau 4	Risque de niveau 3
MTEV (thrombose veineuse profonde : TVP et/ou EP)	MTEV actuelle Un risque plus élevé de MTEV	Antécédents de MTEV avec un risque de récurrence plus élevé	X	-
		Mutation thrombogène connue	X	-
		Chirurgie majeure avec immobilisation prolongé	X	-
		Postpartum <21 jours	X	-
		Lupus érythémateux systémique avec statut positif ou inconnu des anticorps anti-phospholipides	X	-
		Syndrome de Budd-Chiari : ne devrait pas utiliser de COC [41] mais non listés par niveau de MEC	X	-
	Faible risque de MTEV	Antécédents de MTEV avec un risque de récurrence plus faible	-	X
		Post partum 21-42 jours avec autre risque pour MTEV (y compris âge \geq 35 ans, tabagisme, IMC \geq 30, pré-éclampsie, césarienne, hémorragie du post-partum) [43].	-	X
		Maladie inflammatoire de l'intestin avec risque accru de MTEV	-	X
		MEC sur l'obésité (IMC \geq 35 kg/m ² est de niveau 3 au Royaume-Uni) basé sur le risque de MTEV et le risque cardiovasculaire [168], mais de niveau 2 dans le MEC américain [41].	-	Niveau 3 dans la MEC britannique, niveau 2 dans les MEC américains
Les antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré avant 45 ans sont de niveau 3 dans le MEC britannique [168], mais les antécédents familiaux de MTEV chez des parents au premier degré sont de niveau 2 dans le MEC américaine [41].		Niveau 3 dans la MEC britannique, niveau 2 dans les MEC américains		

Conditions			Risque de niveau 4	Risque de niveau 3
Thrombose artérielle (en particulier cardiovasculaire)	Diabète	Durée >20 ans ^a	X	X
		Maladies vasculaires connues ^a	X	X
		Néphropathie, neuropathie, rétinopathie ^a	X	X
	Hypertension	Hypertension contrôlée (pression artérielle systolique <140 et pression artérielle diastolique < 90).	-	X
		Pression artérielle systolique 140-150 ou diastolique 90-99.	-	X
		Pression artérielle systolique >= 160 ou pression artérielle diastolique >= 100.	X	-
	Les risques cardiovasculaires, notamment l'âge, le diabète, l'hypertension, l'hyperlipidémie	Risque plus faible en fonction du nombre et de la gravité des facteurs	-	X
		Risque plus élevé en fonction du nombre et de la gravité des facteurs	-	X
	Cardiopathie ischémique actuelle ou passée		X	-
	Antécédents d'AVC		X	-
	Migraine	Avec une aura, à tout âge	X	-
		Sans aura, âge >= 35 ans	(Pour la poursuite du COC)	Pour l'initiation du COC
	Tabagisme, âge >= 35 ans	>= 15 cigarettes/jour	X	-
		< 15 cigarette /jour	-	X
Maladies vasculaires		X	-	
Cardiopathie valvulaire compliquée		X	-	
Cardiopathie congénitale		X	-	

Conditions			Risque de niveau 4	Risque de niveau 3
	compliquée [168].			
	Cardiomyopathie péri-partum	Fonction cardiaque modérée à sévèrement altérée, < 6 ou >= 6 mois après l'accouchement.	X	-
		< 6 mois post-partum et fonction cardiaque normale à légèrement réduite	X	-
		>= 6 mois Post partum et fonction cardiaque normale à légèrement réduite	-	X
Maladie hépatique ou biliaire	Adénome hépatique ou carcinome hépatocellulaire		X	-
	Cirrhose grave (décompensée)		X	-
	Hépatites virales (aiguës ou en poussée évolutive)		X	X
	Maladie actuelle de la vésicule biliaire ou traitée médicalement		-	X
	Antécédent de la cholestase causée par l'utilisation de COC		-	X
Néoplasme du sein	Cancer du sein actuel		X	-
	Antécédents de cancer du sein, cliniquement sans maladie depuis 5 ans		-	X
	Masse mammaire non diagnostiquée [168].		-	Pour l'initiation des COC, dans le MEC

Conditions			Risque de niveau 4	Risque de niveau 3 britannique
Autres risques ou risques combinés	Transplantation d'organes compliquée		X	-
Lactation [43] (voir également le tableau 9 et la section sur le risque de MTEV de ce tableau)		<21 jours Post partum	X	-
		21 à < 30 jours Post partum	-	X
Manque d'efficacité en raison de la malabsorption	Antécédents de la chirurgie bariatrique avec contour intestinal		-	X

La grossesse présente des risques dans les cas de maladies énumérées plus haut.

Les informations proviennent de MEC US [41], sauf indication contraire.

La détermination de MEC britannique est donnée lorsque l'affection n'est pas mentionnée dans le MEC américain ou lorsque la liste diffère sensiblement.

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; MTVP, maladie thrombose veineuse profonde ; EP : Embolie-pulmonaire

^a Niveau 3 ou 4 en fonction de la gravité et d'autres facteurs de risque.

- **Facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse selon l'histoire**

Les facteurs de risque de MTEV doivent être examinés avant la prescription d'un CHC, y compris les antécédents médicaux familiaux. Cependant, les antécédents familiaux de MTEV sont un mauvais moyen de dépistage de la thrombophilie chez les femmes qui sont candidates à un CHC. La sensibilité d'un antécédent familiale positif de MTEV pour la détection de résultats de laboratoire thrombophiliques chez les patientes est de 11 % pour les parents touchés au premier degré et de 16 % pour les parents touchés au premier et au deuxième degré ; la valeur prédictive positive pour la détection une telle anomalie thrombophilique est de 8 % et 9 %, respectivement [169]. Ainsi, un antécédent familial négatif ne permet pas d'évaluer avec précision le risque de thrombophilie des patientes et peut être faussement rassurant. Un antécédent familial positif (notamment MTEV apparu tardivement au cours de la vie ou provoquée chez des parents seuls ou éloignés) pourrait limiter indûment la prescription d'une contraception efficace. Malgré les limites de la prédiction des mutations thrombophiliques connues, un antécédent familial positif permet de prédire modestement le risque global d'une future MTEV chez une femme. Dans une étude d'observation des jeunes femmes, un antécédent familial positif de MTEV était associé avec un risque MTEV multipliée par 2,4 même en absence de mutation de gène de prothrombine ou de facteur V Leiden. Dans une étude cas-témoin des femmes ayant un premier épisode de MTEV, l'antécédent familial des parents de premier degré atteint avant 40 à 50 ans d'âge ou un antécédent familial de plusieurs parents affectés était associé à un risque de maladie thrombo-embolique multipliée par 2 à 4. L'antécédent familial est considéré comme niveau 2 pour l'utilisation des CHC dans le MEC de l'OMS et le MES des USA, parce que le risque absolu de MTEV est faible et à cause de mauvaise performance de l'antécédent familial comme outil de dépistage. Cependant, la MEC du Royaume-Uni, l'antécédent familial de MTEV chez un parent de premier degré avant 45 ans d'âge est de niveau 3. Étant les incertitudes et les lignes directrices discordantes discutées plutôt, le risque absolu faible de MTEV même pour les femmes sous CHC et la disponibilité d'autres méthodes contraceptives efficaces, les auteurs concourent avec des recommandations selon lesquelles, un antécédent de parent jeune ou de plusieurs parents avec MTEV mérite une discussion avec les patientes de leur risque relatif de MTEV potentiellement accru sous CHC, plus la considération d'autres options contraceptives et/ou le dépistage d'affection thrombo-embolique. Le dépistage des maladies thrombophiliques n'est pas rentable pour la population générale des femmes qui commencent un CHC [170, 171].

2.6.1.2. Examen physique

L'examen physique [172] et les tests [172, 173], autres que la mesure de la pression artérielle ne sont pas requis avant la prescription. La pression artérielle doit être mesurée avant le début de la CHC ; l'hypertension est une contre-indication aux CHC, mais pas aux POP [41, 172].

Étant donné qu'il n'est pas nécessaire de procéder à un examen physique et à des tests, « Planned Parenthood » a commencé, en septembre 2014, à proposer aux femmes du Minnesota et de Washington des visites vidéo en ligne pour la prescription de contraceptifs hormonaux, les patientes devraient obtenir une mesure de leur tension artérielle dans la communauté [22]. L'indice de masse corporelle (IMC) peut être pris en considération. Dans le MEC de l'OMS [42] et des États-Unis [41], un IMC de 30 kg/m² ou plus est de niveau 2, tandis que dans le MEC du Royaume-Uni, un IMC de 30 à 35 kg/m² est de niveau 2 et un IMC de 35 kg/m² ou plus est de niveau 3 en raison du risque de maladie cardiovasculaire et de MTEV (voir tableau 2) [168].

2.6.2. Choix éclairé

Il tient compte d'une part des risques et contre-indications de la méthode contraceptive et d'autre part du profil particulier de la cliente.

2.6.2.1. Risques et contre-indications

La grossesse est associée à un risque de morbidité et de mortalité plus élevé que la contraception ; cependant, les femmes des temps modernes sont généralement exposées à la contraception pendant une plus grande partie de leur vie qu'à la grossesse, Tableau 10. Les risques de CHC sont essentiellement un sous-ensemble des risques de grossesse via l'effet oestrogénique sur (1) le système de coagulation, augmentant les risques de thrombose veineuse et artérielle et de thrombo-embolie, et (2) les tissus dépendants des œstrogènes, en particulier le sein et le foie. Pour la prise de décision clinique, la comparaison des risques devrait inclure les risques et efficacité des différentes méthodes de contraception.

Les contre-indications relatives et absolues des CHC sont énumérées dans le tableau 8, y compris plusieurs conditions dans lesquelles le MEC américain et le MEC britannique attribuent assignent différents niveaux de risque.

Les idées fausses sur les risques de la contraception hormonale et le manque de connaissances sur ses bénéfices sont fréquents chez les femmes qui sont des candidates potentielles à l'utilisation du CO [46, 174]. En outre, les CHC sont parfois prescrits aux femmes présentant des contre-indications de niveau 3 et 4.

L'analyse des données d'une enquête nationale sur la santé aux États-Unis a rapporté que 23,7 % des près de 3 000 femmes âgées de 18 à 44 ans qui ont pris des CHC présentaient des affections de niveau 3 ou 4 (voir encadré 1), dont 9 % des affections de niveau 4 pour lesquelles les CHC sont contre-indiqués ; les affections les plus fréquentes étaient (1) la migraine et un âge de 35 ans ou plus ou la migraine avec aura, (2) l'hypertension et (3) de multiples facteurs de risque de maladies cardiovasculaires [59].

La MTEV reste le principal risque de COC, se produisant 3,5 fois plus que le risque de base d'environ 0,37 pour 1000 utilisatrices-années chez les femmes non enceintes [175], mais reste un risque nettement plus faible que pendant la grossesse et la période post-partum.

Les MTEV attribuables aux CO se produisent en raison d'environ 0,63 pour 1000 utilisatrices-années avec une surmortalité par MTEV attribuable au CO survenant chez environ 5 femmes pour 1 million utilisatrices-années [176]. Le cancer peut être une source de préoccupation pour certaines femmes qui envisagent de recourir aux CHC. En fait, l'utilisation des CO est associée à une réduction à vie de trois types de cancer :

- **Incidence du cancer de l'endomètre** : Odd Ratio (OR) = 0,57; intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) : 0,43 - 0,77 [60].
- **Incidence du cancer des ovaires** : OR= 0,73 (IC à 95% : 0,66 - 0,81), lié à la durée d'utilisation (OR = 0,91 pour une utilisation inférieure ou égale à 12 mois et OR= 0,42 pour une utilisation >10 ans) [177].
- **Incidence du cancer colorectal** : OR = 0,86 (IC à 95% : 0,79 - 0,95) [60].

D'autre part, l'utilisation de CO est associée à une probabilité accrue de 2 ou 3 types de cancer:

- **Incidence globale du cancer du sein** : OR = 1,08 (IC à 95% : 1,00-1,17) [60].
 - Une utilisation plus longue et une utilisation actuelle sont associées à un risque plus élevé chez les femmes de 20 à 44 ans, avec un OR de 1,5 (IC à 95% : 1,1-2,2) pour une utilisation actuelle supérieure ou égale à 5 ans et un OR de 1,6 (IC à 95% : 1,1-2,5) pour une utilisation au cours d'une période de vie supérieure ou égale à 15 ans [76].
 - L'initiation du CO avant l'âge de 20-25 ans est associée à un risque plus élevé de diagnostic à l'âge de 40 ans pour les femmes porteuses de BRCA1, pour l'initiation du CO avant l'âge de 20 ans (OR= 1,40; IC à 95% :1,14-1,70) et

éventuellement à partir de 20-25 ans (OR = 1,19; IC à 95% :0,99-1,42), par rapport aux âges plus avancés [77].

- **Incidence du cancer du col de l'utérus et des pré-cancers** : est accrue dans le contexte d'une infection persistante par le papillomavirus humain et de l'utilisation de CO, mais l'estimation du risque est limitée en raison de l'hétérogénéité des études [60].
 - Le risque accru de cancer du col de l'utérus est observé avec l'utilisation actuelle ou récente de CO et peut soit persister [60], soit retomber au niveau de base [178] après l'arrêt des CO.
- Les tumeurs bénignes du foie (hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatique) sont associées à l'utilisation de CO, et l'incidence du carcinome hépatocellulaire peut être augmentée (OR= 1,57; IC à 95% : 0,96 - 2,54, d'après des études hétérogènes) [179]. À titre de comparaison, les adénomes hépatiques sont moins fréquents chez les hommes, mais le risque de transformation en carcinome hépatocellulaire est environ dix fois plus élevé [180].

Tableau X : Initiation de CO dans la période post-partum.

Jours en post-partum	Contraceptifs hormonaux combinés		POP	
	Allaitement maternel	Sans allaitement maternel	Allaitement maternel	Sans allaitement maternel
< 21	3	4	2	1
21 – 29	4	3 si risque de MTEV ^a 2 si autre risque que MTEV ^a	2	1
30 – 42	3 si risque de MTEV ^a 2 si autre risque que MTEV ^a	3 si risque de MTEV ^a 2 si autre risque que MTEV ^a	1	1
> 42	2	1	1	1

^a Le risque de MTEV ici comprend aussi le tabagisme, l'obésité et les complications d'une grossesse récente, notamment la pré-éclampsie, l'accouchement par césarienne ou l'hémorragie du post-partum.

Adapté de Centers for Disease Control and Prevention. Mise à jour de l'éligibilité médicale des CDC aux États-Unis critères d'utilisation des contraceptifs, 2010 : recommandations révisées pour l'utilisation des contraceptifs pendant la période post-partum. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(26):882.

2.6.2.2. Considérations pour les populations particulières

La fertilité d'une femme peut s'étendre sur 30 ans ou plus de sa vie, au cours desquels il faut s'attendre à des ajustements dans le choix du meilleur moyen de contraception. Elle connaîtra probablement des changements dans son propre cycle menstruel, des symptômes associés aux menstruations, des comorbidités, la parité, le désir de fertilité future, le moment ou la fréquence de l'activité sexuelle, d'autres médicaments co-prescrits, etc. Tous ces éléments peuvent influencer l'équilibre entre les bénéfices et les risques pour une femme qui choisit une méthode contraceptive. Voici quelques sous-groupes ci-dessous pour lesquels des questions se posent couramment.

A. Contraception dans l'adolescence

Par rapport aux années 1990, les adolescentes des États-Unis sont moins susceptibles de déclarer être sexuellement actives et plus susceptibles de déclarer utiliser des formes efficaces de contraception ; mais le taux de grossesse des adolescentes reste plus élevé que dans d'autres pays développés [181], et environ 78 % des grossesses d'adolescentes sont involontaires [182]. En 2009, aux États-Unis, les adolescentes de 15 à 19 ans ont eu 705 000 grossesses et 410 000 naissances vivantes [181].

Entre 2006 et 2010, 43 % des adolescentes âgées de 15 à 19 ans ont déclaré avoir eu des relations sexuelles, ce qui représente une baisse de 16 % par rapport au chiffre précédent de 51 % en 1995 [43]. Près de 80 % des adolescentes qui ont eu des rapports sexuels ont déclaré avoir utilisé un moyen de contraception pour le premier rapport, 68 % d'entre elles utilisant des préservatifs, 16 % des CO et 6 % des injections, des patchs, des anneaux ou une contraception d'urgence [183]. Parmi les adolescentes qui ont eu des rapports sexuels au cours du mois précédent, mais qui n'étaient pas enceintes, en post-partum ou en quête d'une grossesse, 48 % ont utilisé une méthode hormonale ou un stérilet sans préservatif ; 12 % ont utilisé une méthode hormonale ou un stérilet avec préservatif ; 16 % ont utilisé des préservatifs seuls ou une méthode d'efficacité similaire ; 6 % ont utilisé une méthode moins efficace, comme le retrait ; et 18 % n'ont utilisé aucune contraception [43]. Par rapport à 1995, cela reflète une augmentation de 26 % de l'utilisation de méthodes plus efficaces et une diminution de 7 % de l'utilisation de méthodes contraceptives non conventionnelles [43]. L'âge, en soi, n'est pas une contre-indication à toute forme de contraception réversible. Les adolescentes doivent être informées que les préservatifs sont nécessaires pour se protéger contre les infections sexuellement transmissibles ; mais étant donné leur taux élevé d'échec de

la contraception lors d'une utilisation typique, une méthode contraceptive supplémentaire doit également être fortement envisagée. Par ailleurs, les contraceptifs de longue durée d'action (LARC : Long-acting reversible contraceptives) sont très efficaces et sûrs dans cette population, mais ils sont sous-utilisés : environ 2,5 % des adolescentes utilisent un DIU [184] et environ 0,5 % un implant de progestatif [185].

L'ACOG recommande que les adolescentes soient encouragées à envisager les méthodes LARC [185]. Les CHC restent également un choix raisonnable pour la contraception des adolescentes et offrent un contrôle des règles irrégulières et/ou abondantes. Les COC ont l'avantage supplémentaire non contraceptif d'améliorer l'acné.

Les adolescentes sont confrontées à des obstacles uniques pour obtenir et utiliser de manière optimale la contraception, qui devraient être pris en compte par les professionnels de la santé [186]. La confidentialité peut être une préoccupation importante. Des politiques doivent être mises en place pour préserver la confidentialité des dossiers médicaux, des remboursements, etc. ; les patientes doivent être rassurées à plusieurs reprises sur les efforts déployés pour préserver la confidentialité. La désinformation peut être fréquente et doit être corrigée. Fournir aux adolescentes des informations précises sur les choix sexuels et contraceptifs n'entraîne pas une augmentation des taux d'activité sexuelle, un début de relations sexuelles plus précoce ou un plus grand nombre de partenaires [186, 187]. Les patientes peuvent avoir une inquiétude exagérée ou des informations inexacts sur les risques de COC ; les praticiens peuvent aider en dissipant les mythes sur la prise de poids, les changements d'humeur ou l'acné. Les adolescentes doivent également être rassurées sur le fait qu'un examen pelvien n'est généralement pas nécessaire avant de prescrire des COC [172].

L'observance aux méthodes contraceptives hormonales dépendantes de l'utilisateur est un défi important dans cette population. Le taux d'échec de l'utilisation typique des COC est d'environ 8 % dans la population générale, mais de 15 à 26 % chez les adolescentes [186], d'où la recommandation d'envisager le LARC ou l'injection. Lorsque les COC sont choisis, le clinicien doit conseiller les patientes sur l'importance de ne pas manquer de pilules, souligner les bénéfices non contraceptifs des COC, offrir (mais ne pas exiger) un suivi fréquent et trouver des moyens de garder l'utilisation confidentielle d'un parent ou d'un autre adulte si cela est important pour les patientes. Par ailleurs, si les patientes sont disposées à faire participer leur mère, cela peut améliorer l'observance de la contraception [186]. Enfin, la contraception d'urgence doit également être discutée et prescrite de manière proactive afin qu'elle soit facilement disponible en cas de besoin.

B. Contraception du Postpartum

Une contraception efficace pendant la période post-partum est importante. Les grossesses non désirées peuvent avoir des effets néfastes durables sur la relation mère-enfant [188]. Les intervalles de grossesse de moins de 6 mois ont un effet négatif sur la santé du fœtus en augmentant les naissances prématurées et les décès néonataux [188, 189]. Sur le plan interculturel, environ la moitié (entre 32 % et 60 %) des mères ont repris leur activité sexuelle six semaines après l'accouchement [38, 40, 41, 43, 190-192]. Les conseils en matière de contraception dispensés par les praticiens avant et après l'accouchement augmentent considérablement le pourcentage de femmes qui choisissent une méthode de contraception très efficace [193].

Lorsque l'on examine les options en matière de CO pendant la période post-partum, la principale considération pour les mères qui n'allaitent pas est le risque de MTEV, qui est 11 fois [194] à 50 fois [195] plus élevé dans les 3 premiers mois post-partum que chez les femmes non enceintes et jusqu'à 84 fois plus élevé [195] dans les 6 premières semaines post-partum par rapport à l'état non enceinte. Les variables de la coagulation et de la fibrinolyse sont modifiées après l'accouchement, ce qui pourrait permettre de réduire le risque d'hémorragie post-partum [41]. Les recommandations relatives au MEC pour la période post-partum sont données dans le tableau 3. D'autres considérations relatives à l'allaitement maternel comprennent (1) l'absorption d'hormones dans le lait maternel et son effet sur le nouveau-né et (2) l'effet des hormones sur la production de lait maternel. Bien que la composante œstrogène des COC puisse diminuer la production de lait, les POP n'ont pas d'effet démontrable sur la production de lait. Un progestatif exogène est transféré dans le lait maternel [196]. Cependant, aucun effet à long terme n'a été détecté en observant des enfants allaités dont les mères ont pris des POP jusqu'à l'âge de 8 ans [197]. Il n'a pas été démontré que les COC ont des effets néfastes sur les nouveau-nés [41, 198].

C. Contraception au cours de la période péri-ménopause

La péri-ménopause comprend plusieurs années de baisse de la fertilité pendant la transition ménopausique et se termine 12 mois après les dernières menstruations [199, 200]. Il existe un large éventail d'expériences et de symptômes liés à la péri-ménopause ; mais les modifications physiologiques, les modifications de cycle et les symptômes de la péri-ménopause peuvent durer plus de 6 ans [201] et s'intensifient généralement au cours des 4 années précédant la dernière période menstruelle [202].

La contraception est indiquée pour la prévention des grossesses pendant la péri-ménopause. La fécondité est variable d'une femme à l'autre et dépend de la génétique, des comorbidités, du tabagisme, de la fréquence des rapports sexuels et de la fertilité masculine. Bien que les taux de fécondité diminuent à partir de la fin de la vingtaine, les chances annuelles de grossesse chez les femmes hétérosexuelles cohabitantes dans la quarantaine, n'utilisant aucune contraception, peuvent encore être estimées à environ 10 % [203] ; une grossesse peut survenir jusqu'à la sixième décennie de la vie. On estime que seule la moitié environ des couples sont réellement stériles à 45 ans [204]. En outre, lorsque les grossesses ont lieu pendant cette période, le risque de fausse couche (environ 33 % à 45 ans) est plus élevé [204, 205], les complications de la grossesse et la mortalité périnatale (environ 1,0 % à 1,4 % pour les femmes de 40 ans et plus) [206].

L'éventail complet des options de contraception est disponible pour les femmes en péri-ménopause ; l'âge, en soi, ne constitue pas une contre-indication à l'une de ces options. Le MEC américain classe les 40 ans et plus au niveau 2 avec le commentaire que les facteurs de risque cardiovasculaire augmentent avec l'âge et conseille qu'en l'absence d'autres conditions cliniques défavorables, les CHC peuvent être utilisés jusqu'à la ménopause [41].

La composante œstrogène des COC peut avoir des avantages non contraceptifs pour les symptômes liés à la péri-ménopause qui sont couramment rencontrés à cette période [202], y compris les cycles irréguliers, les saignements menstruels abondants et les symptômes vasomoteurs. Les complications potentielles les plus préoccupantes des COC sont détaillées dans les sections précédentes, mais il s'agit généralement de la MTEV et des maladies cardiovasculaires (crise cardiaque et accident vasculaire cérébral). La présence de comorbidités qui contribuent à ces maladies augmente avec l'âge (par exemple, diabète, hypertension) ; l'âge est un facteur de risque indépendant de la MTEV. Les COC ne doivent généralement pas être prescrits aux femmes de 35 ans et plus qui fument ou aux femmes présentant des facteurs de risque multiples de maladies cardiovasculaires, dont l'âge est l'un d'un [41].

Par ailleurs, les options LARC (DIU et implant progestatif) doivent également être envisagées pour les femmes de ce groupe d'âge, en particulier celles qui présentent des contre-indications relatives ou absolues aux œstrogènes exogènes. La décision d'arrêter la contraception hormonale devrait être une décision individualisée. Chez une femme en bonne santé, non fumeuse, qui a continué à prendre des COC pendant toute la péri-ménopause, l'idéal serait d'arrêter les COC peu après le début de la ménopause (après que ses dernières règles

naturelles aient eu lieu). Ce moment est, bien sûr, difficile à identifier de manière prospective et compliqué par la suppression de ses règles naturelles par les COC. Des saignements de privation continus ne signifient pas que la ménopause ne s'est pas développée ; de même, une aménorrhée sous COC cyclique ne prédit pas nécessairement la ménopause [203]. La méthode d'arrêt la plus courante consiste à faire arrêter les COC à une femme qui approche de la cinquantaine tout en utilisant une méthode de secours non hormonale. Si cette période d'essai n'est pas possible pour une femme en particulier, les praticiens peuvent vérifier le niveau de FSH à la fin de chaque intervalle sans hormone et présumer que la ménopause s'est développée si la FSH est de 30 IU/L ou plus. Cependant, cette approche peut être trompeuse, car elle ne permet pas d'identifier la ménopause même si elle s'est installée [203].

2.6.2.3. Choix ente contraceptifs génériques et contraceptifs de marque

Pour obtenir l'approbation de la FDA, les formulations génériques des médicaments de marque doivent être équivalentes sur le plan thérapeutique aux médicaments de marque (mêmes ingrédients actifs aux mêmes doses) et doivent démontrer leur bioéquivalence (surface moyenne sous la courbe de concentration du médicament en fonction du temps avec un niveau de confiance de 90 % de la marque dans les études croisées). Dans une étude, la prise de médicaments génériques ou de marque préférée par les assurances (y compris les CO) a été associée à une probabilité de 62 % et 30 % respectivement plus élevée que les patientes aient une observance adéquate (>80 % des doses de médicaments prises) que les patientes ayant commencé à prendre des médicaments plus chers [207]. D'autre part, les préoccupations concernant les effets secondaires et la possibilité perçue d'une efficacité moindre des médicaments peuvent affecter l'acceptabilité d'un CO générique pour certaines femmes. « L'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) » [208] est favorable à un seuil bas pour l'utilisation du contraceptif oral que les patientes et les cliniciens jugent le plus efficace en fonction de diverses considérations, notamment le coût et la préférence de la patiente.

2.6.2.4. Choix entre de nombreuses combinaisons de contraceptifs oraux

Voir l'encadré 3 pour des conseils sur la sélection parmi les COC. Comme le profil des effets secondaires et les bénéfices non contraceptifs sont largement similaires entre les différentes formulations de COC, la préférence des patientes peut fortement influencer le choix. La différence de coût entre les formulations génériques et les formulations de marque peut être marquée, ce qui peut être une considération pour certaines patientes.

Les COC monophasiques devraient être des agents de première ligne, car il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer que les préparations triphasiques sont meilleures en termes d'efficacité, de profil de saignement ou de taux d'arrêt [209].

Dans une étude Cochrane de 2014 [175], les chercheurs ont recommandé 30 mg d'EE avec du lévonorgestrel comme COC de première ligne. Cette recommandation était basée sur une méta-analyse de 26 études examinant le risque différentiel de MTEV entre diverses formulations de COC, le risque de MTEV s'étant avéré dépendre à la fois de la dose d'EE et du type de progestatif. La plus faible dose de COC d'EE (20 mg) présente le plus faible risque de MTEV, mais peut également augmenter les saignements non programmés qui peuvent nuire à la conformité. Parmi les progestatifs, le lévonorgestrel (20 mg ou 30 mg) présentait le risque de MTEV le plus faible (les autres types présentaient un risque supérieur de 50 à 80 %).

Encadré 3: Conseils pour le choix d'un COC

- La préférence de la patiente doit être fortement prise en compte [208].
- Les formulations génériques coûtent moins cher que les formulations de marque et sont bio-équivalentes [210].
- Les préparations monophasiques sont préférées [209].
- Parmi les progestatifs disponibles, le LNG (avec 20 mg ou 30 mg d'EE) est celui qui augmente le moins le risque de MTEV [175].
- 20 mg d'EE peuvent moins augmenter le risque de MTEV que des doses plus élevées d'œstrogènes [175].
- 30 mg d'EE entraîne moins de saignements imprévus et des taux d'arrêt plus faibles [48].
- Même les progestatifs relativement androgènes, comme le LNG, ont tendance à améliorer l'acné [48].

Abréviation : LNG, lévonorgestrel.

2.6.2.5. Choix entre utilisation cyclique ou continue des contraceptifs oraux combinés

Lorsque les COC ont été introduits pour la première fois en 1960, ils étaient formulés avec 21 pilules actives, suivies d'un placebo de 7 jours. Le saignement de sevrage des pilules placebo était destiné à imiter le cycle naturel d'une femme et, ainsi, à augmenter l'acceptabilité parmi les utilisatrices [68, 211, 212]. L'utilisation continue ou prolongée des COC était recommandée par certains praticiens bien avant l'approbation par la FDA en 2003 de Seasonale, le premier contraceptif de marque conçu pour des métrorragies de privation tous les 3 mois (une fois par saison). Depuis que cette formulation a été approuvée, la méthode s'est répandue, tant pour le traitement des symptômes liés aux règles (par exemple, la migraine menstruelle et l'endométriose) que pour des raisons de commodité.

Plusieurs COC conditionnés pour une utilisation à cycle prolongé et pour une utilisation continue sont actuellement sur le marché, mais tout COC monophasique peut être utilisé en

continu en faisant prendre aux patientes uniquement les pilules actives de chaque boîte et en commençant directement la boîte suivante, sans pilule ni placebo pendant 7 jours tous les 28 jours. Toutefois, les tiers payeurs ne peuvent pas couvrir le conditionnement supplémentaire requis toutes les 12 semaines pour utiliser les COC cycliques de cette manière.

De nombreux chercheurs ont démontré que la plupart des femmes préfèrent avoir moins ou pas de saignement si on leur en donne la possibilité [213, 214], ce qui peut être obtenu de plusieurs façons :

- Utilisation continue des COC monophasiques actifs indéfiniment.
- Utilisation continue de COC monophasiques actifs pendant des périodes de plus de 28 jours (par exemple, 84 jours), suivie d'une hémorragie de retrait programmée.
- Utilisation continue de COC monophasiques actifs jusqu'à ce que des saignements persistants non programmés commencent, moment auquel les patientes commencent un intervalle sans hormone de 7 jours ou moins et, donc, un saignement de privation.

Les partisans de l'utilisation continue affirment que l'intervalle sans hormones ne sert aucun objectif biologique et pourrait théoriquement entraîner une diminution de l'efficacité en raison de la rare possibilité d'échapper à l'ovulation, de la diminution de l'observance et de l'augmentation du nombre de pilules oubliées, de la dégradation de la qualité de vie et de l'augmentation des symptômes liés aux menstruations et de l'absentéisme au travail.

Les critiques de l'utilisation continue expriment deux préoccupations principales : (1) un manque de données à long terme soutenant sa sécurité et (2) la surmédicalisation des menstruations normales. En d'autres termes, ils s'inquiètent du fait que les COC à usage continu pourraient recruter davantage d'utilisatrices qui recherchent des bénéfices liés au mode de vie (aménorrhée) sans nécessairement avoir besoin/désirer les bénéfices contraceptifs et, par conséquent, s'exposer aux risques des COC sans forte indication [215].

2.6.3. Conseil pour l'initiation de la prise de contraceptifs

Il existe 3 méthodes pour l'initiation des CHC et des POP :

- Commencer le jour même où le CHC est prescrit (appelé démarrage rapide, démarrage le jour même ou démarrage immédiat).
- Commencer le premier jour des prochaines menstruations.
- Commencer le premier dimanche au début des règles suivantes ou après

La méthode de démarrage rapide est acceptable si les patientes ne sont pas susceptibles d'être enceintes. L'ovulation est inhibée après 7 jours d'utilisation. Par rapport aux autres approches,

la méthode de démarrage rapide peut entraîner des taux de continuation initiaux plus élevés [216], mais cette différence se perd avec le temps pour les COC [216, 217]. Les taux d'hémorragie et de grossesse sont similaires [216, 217]. La méthode de démarrage rapide est utilisée lorsque les COC sont commencés chez les patientes aménorrhéiques dans la période post-partum.

2.6.4. Rôle du pharmacien

La plupart des moyens de contraception sont disponibles en pharmacie, sur ordonnance ou en libre accès, le pharmacien détient une place privilégiée et dispose d'atouts pour intervenir dans la prévention et l'information auprès des patients. C'est en effet un professionnel de santé facile d'accès, et de plus en plus disponible.

La pilule reste aujourd'hui encore la méthode de contraception la plus utilisée : de ce fait son utilisation peut parfois être banalisée, faisant oublier son statut de médicament. Le rôle du pharmacien lors de sa dispensation est alors primordial, notamment afin de rappeler qu'elle présente, comme tout médicament, des contre-indications, des précautions d'emploi et des effets indésirables.

2.7. Surveillance

2.7.1. Rythme de suivi

Classiquement les clientes sont revues 3 mois après le début de la contraception et bénéficient d'un interrogatoire et d'une prise de la tension artérielle pour s'assurer de la tolérabilité de la méthode et de son utilisation correcte. Ensuite, le rythme devient annuel. Ces visites de suivi sont une bonne opportunité pour la prise en charge des grands problèmes de santé de la reproduction, notamment le cancer du col de l'utérus, de même que le dépistage et la prise en charge des pathologies chroniques comme le diabète et l'hypertension artérielle.

Cependant, de nombreuses preuves scientifiques s'accordent à dire qu'aucun suivi de routine n'est nécessaire après l'initiation du POP ou du CHC. Les femmes devraient être encouragées à revenir pour un suivi en cas d'effets secondaires ou de tout autre problème ou préoccupation [172]. Les changements significatifs de l'état de santé qui peuvent augmenter le risque ou réduire l'efficacité de la méthode contraceptive doivent inciter à réévaluer son utilisation [172]. Comme il est conseillé pour tous les adultes, les femmes sous CHC [172] devraient faire mesurer leur tension artérielle périodiquement.

2.7.2. Effets secondaires

2.7.2.1. Effets secondaires mineurs fréquents, y compris la prise en charge

La sensibilité des seins et les nausées avec ou sans vomissement sont couramment rapportées lors de l'initiation des CHC. Elles sont attribuées à la composante œstrogène, et sont moins problématiques avec des COC de 20 mcg EE qu'avec des doses EE plus élevées [218].

Les nausées peuvent être gérées en prenant la pilule au coucher ou en passant à une formulation de 20 mcg d'EE. D'autre part, les saignements de rupture sont plus fréquents avec les COC de 20 mcg d'EE qu'avec les doses d'EE plus élevées et entraînent l'arrêt plus fréquent des pilules à faible dose [88]. Le saignement de rupture est également fréquent sur les POP. Pour les COC EE à faible dose et pour les POP, prendre la pilule à la même heure chaque jour peut réduire le risque de saignements d'arrêt.

Tous ces effets secondaires ont tendance à s'améliorer sur plusieurs mois avec une utilisation continue ; conseiller aux patientes de les attendre et de les résoudre en quelques mois peut améliorer les taux de continuation du CO. Si le saignement d'arrêt sous COC ne se résorbe pas avec le temps (et qu'une autre cause n'est pas trouvée) ou si les patientes ne trouvent pas acceptables d'attendre 3 mois, le saignement de rupture peut être prise en charge en augmentant la dose d'EE de 20 mcg à 30 ou 35 mcg EE ou en changeant en un COC avec un progestatif différent.

Si les patientes prenaient le COC en cycle prolongé, l'arrêt de l'hormone active pendant 4 à 7 jours pour permettre un saignement de privation, puis la reprise de l'utilisation prolongée, peut être efficace pendant plusieurs mois, après quoi elle peut être répétée. La possibilité de prise de poids sous COC peut être une préoccupation pour certaines femmes ; cependant, les études ne montrent aucun effet significatif et aucune différence dans les taux d'arrêt de la prise de poids entre les COC et le placebo [219].

2.7.2.2. Effets secondaires majeurs potentiels

Tout symptôme suggérant une MTEV ou une thrombose artérielle doit être évalué rapidement. Des maux de tête peuvent survenir lors de l'initiation d'un CHC. Des migraines nouvelles ou aggravées, des maux de tête sévères ou des maux de tête associés à des signes ou symptômes neurologiques doivent entraîner l'arrêt du CHC et le démarrage d'une évaluation médicale appropriée.

2.7.3. Conseils en cas d'oubli de la pilule

L'ovulation est plus susceptible de se produire lorsque des pilules sont oubliées au cours de la première ou de la dernière semaine d'utilisation cyclique de l'hormone active ou de toute autre interruption qui se traduit par une période sans hormone de plus de 7 jours. La dose d'œstrogène est importante ; l'absence de 1 à 4 doses de COC entraîne une activité folliculaire plus importante chez les femmes qui ont pris des formulations à 20 mcg d'EE que chez les femmes qui ont pris des pilules à 30 mcg d'EE [220]. Les patientes doivent recevoir des conseils sur les aides à l'observance ainsi que des instructions claires sur ce qu'il faut faire si une ou plusieurs doses sont omises (Figure 5).

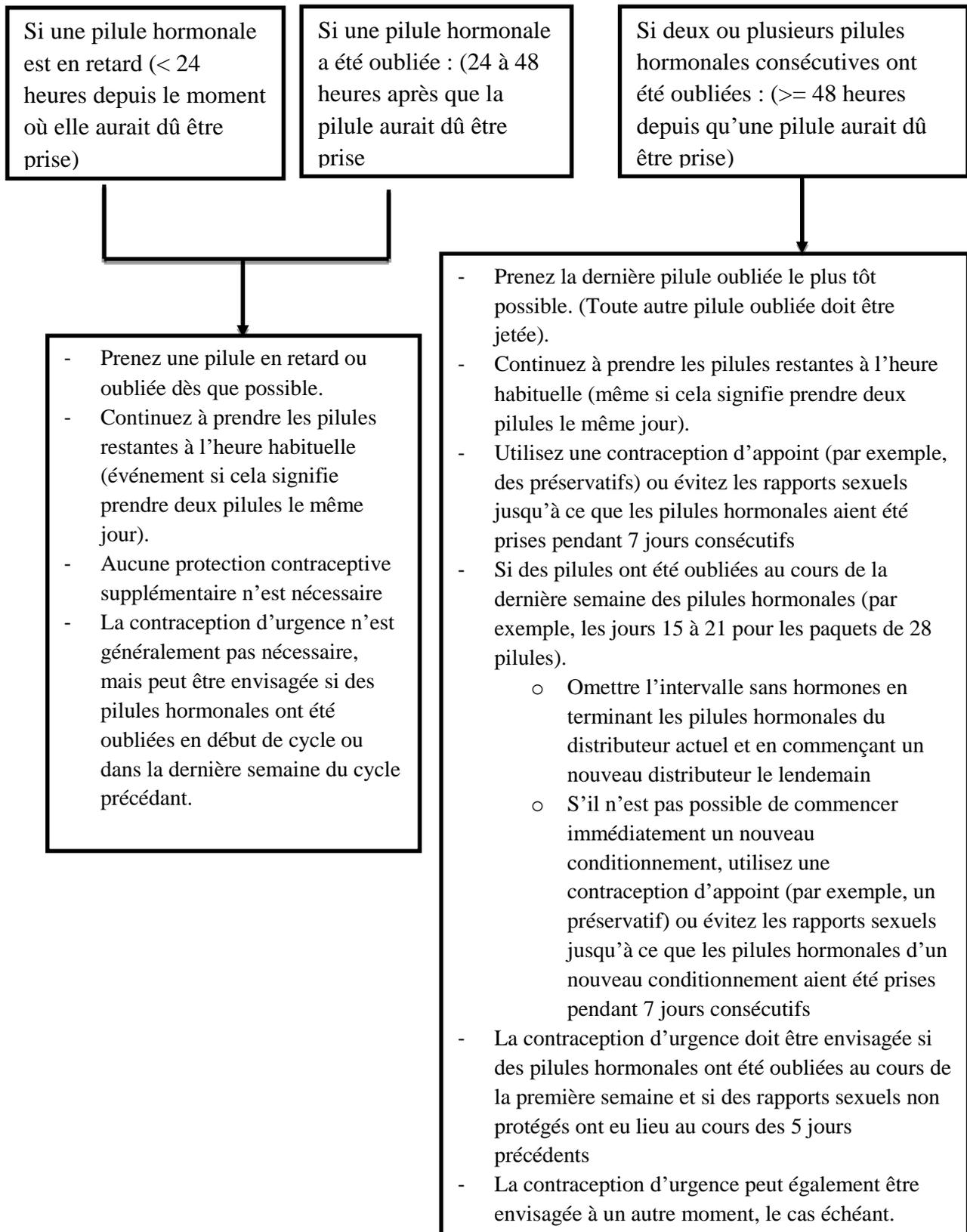


Figure 5 : Mesures recommandées en cas de retard ou d'oubli de comprimés de COC.

(From Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-05):1–60.)

2.8.Efficacité contraceptive

Elle est mesurée par l'indice de Pearl (IP)

Indice de Pearl =

$$\text{Indice de Pearl} = \frac{\text{Nombre de grossesses} \times 1200}{\text{Nombre de femme par mois d'utilisation}}$$

Il y a deux types d'utilisation d'une méthode contraceptive, soit l'utilisation laquelle reflète à l'utilisation correcte et consistante, selon les instructions spécifiées. Et l'utilisation typique, qui reflète le fait que la plupart des couples n'utilisent pas leur méthode contraceptive de façon correcte ou consistante lors de chaque rapport sexuel; lors de chaque rapport sexuel ; ce taux, est alors, considéré comme plus précis que l'utilisation parfaite.

La classification des différentes méthodes contraceptives sont représentées sur la Figure 6.

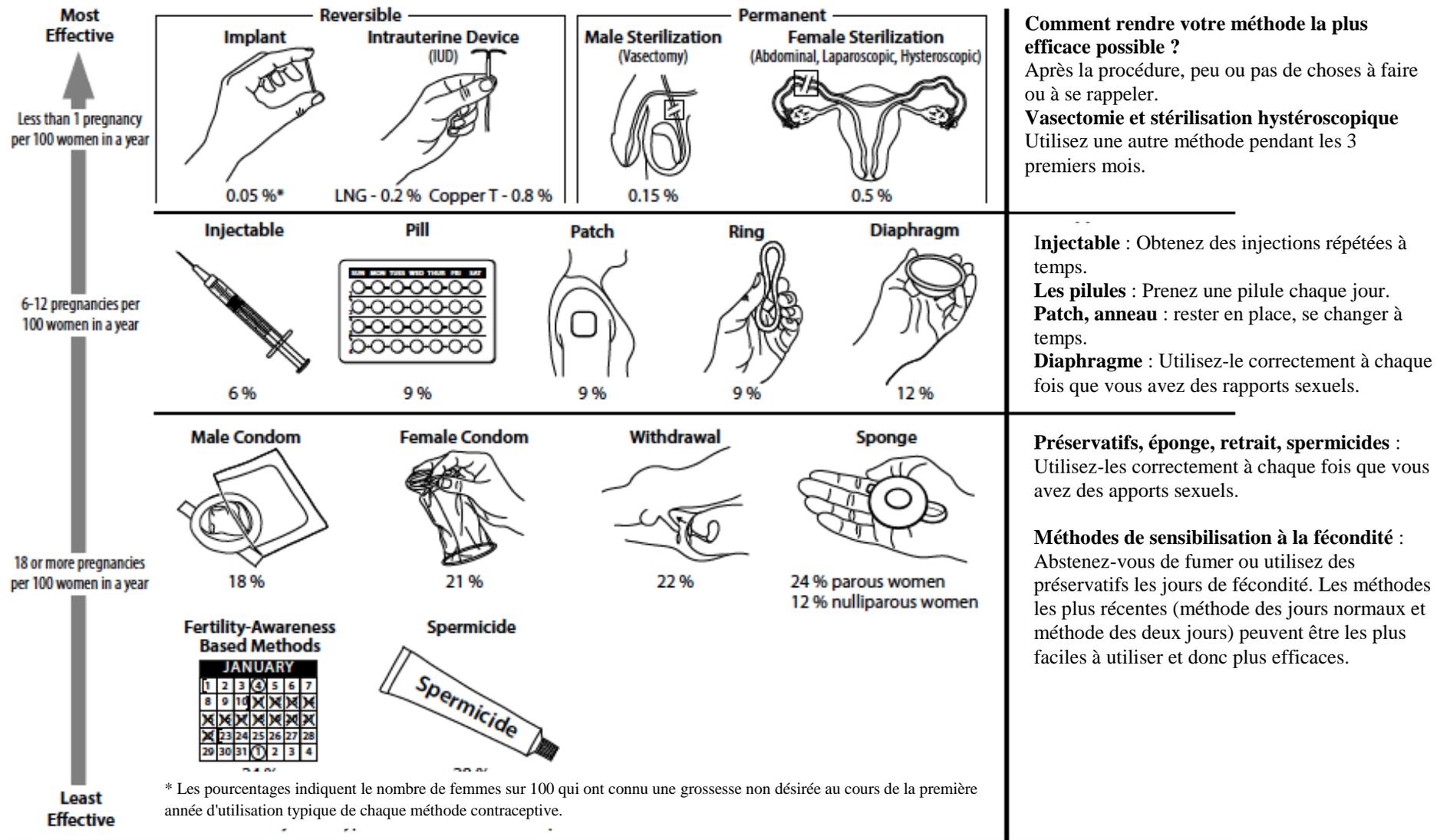


Figure 6 : Efficacité des méthodes de planification familiale

Facteurs affectant l'efficacité contraceptive

Type d'utilisation

Des études surveillant les signes d'ovulation ont démontré que le développement folliculaire se produit dans l'intervalle sans hormone des COC cycliques [221]. Un retard dans l'initiation du prochain cycle de pilules actives après une semaine de placebo peut entraîner un échec de la contraception. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que l'utilisation continue de COC pourrait être plus efficace que l'utilisation cyclique [69], mais les auteurs d'une récente étude Cochrane ont conclu que l'efficacité contraceptive de l'utilisation de COC à cycle prolongé était similaire à l'utilisation cyclique de COC dans 8 essais contrôlés randomisés (ECR) [66].

Interactions médicamenteuses

Les CO peuvent interagir avec des médicaments de plusieurs classes, ce qui réduit l'efficacité du contraceptif ou des autres médicaments. Les interactions suffisamment importantes pour justifier la prise en compte d'une approche différente de la contraception ou d'un médicament différent pour la maladie sous-jacente sont énumérées ci-après, toutes de niveau 3 pour les CHC et pour les POP, sauf mention contraire :

- Les antibiotiques de la classe des rifamycines (rifampine, rifabutine et rifapentine) [41].
- Certains médicaments antiépileptiques : barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine et topiramate [41].
- Lamotrigine (niveau 3 pour les CHC ; niveau 1 pour les POP) [41].
- Thérapie antirétrovirale boostée par le ritonavir (thérapie antirétrovirale hautement active (trithérapie) comprenant le ritonavir pour inhiber le CYP3A4) [41].
- Millepertuis [222] (ne figure pas dans le MEC).
- Armodafinil et modafinil [223] (non inclus dans le MEC).
- D'autres médicaments de thérapie antirétrovirale très actifs affectent les niveaux sériques d'hormones dans les CHC ; cependant, la pertinence clinique de ces effets reste obscure [224].
- Antagoniste des récepteurs de l'endothéline bosentan [166, 167] (non répertorié dans la MEC).

D'autres médicaments de thérapie antirétrovirale hautement actifs affectent les niveaux sériques d'hormones dans les CHC ; cependant, la pertinence clinique de ces effets reste obscure [224].

La réflexion concernant l'effet des antibiotiques sur l'efficacité des CO a évolué au fil du temps, sauf pour les antibiotiques de la classe des rifamycines. Certaines études ne montrent aucun effet global des antibiotiques autres que la rifamycine sur les taux sanguins d'hormones stéroïdiennes [225], et le MEC classe tous les antibiotiques autres que la rifamycine comme niveau 1 [41]. Cependant, l'interaction peut être cliniquement significative chez certains individus, en particulier avec l'utilisation de tétracyclines et de pénicillines [226] ; une étude de population réalisée en 2011 aux Pays-Bas a révélé que les utilisatrices de CO qui ont conçu avaient un OR de 2,21 (IC à 95 % : 1,03-4,75) d'avoir pris des antibiotiques au moment de la conception [227].

Méthodes pour améliorer l'observance

Pour les CO, la méthode de démarrage rapide (également appelée démarrage immédiat ou démarrage le jour même) est associée à une meilleure observance initiale [216], comme nous l'avons vu précédemment. Les messages textuels quotidiens améliorent le taux de poursuite des CO [228], et des conseils spéciaux peuvent aider les patientes à identifier les indices de la posologie quotidienne [229]. Plusieurs dizaines d'applications pour smartphones sont disponibles, variant en termes de méthodes de rappel (lumière, son, vibration et/ou rappels pop-up) et de fiabilité technique [230]. La distribution d'une plus grande quantité de pilules en une seule fois est associée à moins de grossesses mais plus de "gaspillage de pilules" [231]. Par ailleurs, le patch et l'anneau contraceptifs sont pertinents dans le cadre d'une discussion sur l'observance à la contraception hormonale. L'observance est meilleure avec le patch CHC qu'avec la pilule COC pendant les semaines où il est utilisé [151, 232], mais les effets secondaires peuvent entraîner une plus grande probabilité d'arrêt du patch [151]. Dans certaines études, l'anneau CHC a été associé à une meilleure observance que le patch et l'anneau [233].

2.9. Contraception d'urgence

Près de la moitié des grossesses aux États-Unis sont non désirées [234]. L'utilisation de pilules contraceptives d'urgence peut réduire le risque de grossesse non désirée de 75% [234]. La contraception d'urgence présente une faible toxicité, aucun risque d'overdose, aucune tératogénicité, aucun besoin de dépistage médical, aucune auto-identification du besoin, aucune interaction médicamenteuse importante et un dosage uniforme et répond donc aux critères d'utilisation en vente libre [234]. Deux types produits de contraception d'urgence sont

disponibles sur le marché. Le premier contient 0,75 mg de lévonorgestrel dans chacun des deux comprimés. Un comprimé est pris dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé et l'autre est pris 12 heures plus tard. Le second produit contient 1 comprimé de 1,5 mg de lévonorgestrel. Le comprimé unique est pris dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé.

Clientes et Méthodes

3 CLIENTES ET METHODES

3.1 Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans la commune rurale de DIAFOUNOU TAMBACARA dans le cercle de Yélimané Région de Kayes.

Présentation de la commune.

✓ **Historique**

La décentralisation au Mali remonte depuis l'époque coloniale. Le principe a été réaffirmé dans toutes les constitutions successives du pays. Ainsi, la commune rurale de Diafounou Tambacara à l'instar d'autres communes du Mali a été créée suivant Loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996, portant création des communes. Suite aux élections du 20 novembre 2016, vingt-trois (23) conseillers dont le Maire et ses adjoints ont été élus pour assurer la gestion quotidienne de la commune.

✓ **Situation administrative et géographique**

La Commune Rurale de Diafounou Tambacara est l'une des douze communes du cercle de Yélimané. Elle est composée de quatorze villages à savoir Tambacara, Koméoulou, Sambaga, Guiffy, Guidéouré, Mounia, Sakaradji, Ouloguella, Bangassi, Hamdallaye, Gakhé Fily, Lée Hamet Diallo, Lée Soninké, Lée Gayel Sow. Tambacara est le chef-lieu de la commune avec une population de 6147 habitats dont 3135 femmes, 250 familles composées en moyenne 5 ménages par famille. La commune rurale de Diafounou Tambacara est limitée : au Nord par la république Islamique de Mauritanie, à l'Ouest par les communes rurales de Diafounou Diongaga et de Marékaffo, au Sud par le Cercle de Kayes avec la commune de Séro Diamanou à l'Est par la commune rurale de Gory. La Commune de Diafounou Tambacara occupe une superficie totale de 547 km² soit près de 10% de la superficie totale du cercle.[6]

✓ **Démographie**

Les premiers résultats du RGPH ont permis d'estimer la population de la commune de Diafounou Tambacara à 25 566 habitants dont 13 371 femmes et 12 195 hommes. En moyenne, les femmes sont plus nombreuses que les hommes. Le rapport de 52% de femmes contre 48% d'hommes est caractéristique de la zone de Yélimané où la plupart des hommes émigrent hors du Mali. La principale ethnie rencontrée est l'ethnie Sarakolés avec une présence importante d'Haalpular. Il existe également des minorités non négligeables de Bambaras, Khassonkés et Maures [6].

La densité est de 31,7 hbts/Km². Une densité supérieure à celle du cercle qui est de 28 hbts /km². Dans la commune Il existe 04 CSCOM localisés dans les villages de Sambaga, Koméoulou, Tambacara et Ouologuela. Les problèmes de santé les plus courants sont : la malnutrition, les mariages précoces, les grossesses non désirés, l'hypertension artérielle etc.

✓ **Migration**

La commune de Diafounou Tambacara, à l'image de l'ensemble de cette région de Kayes se caractérise par un très fort taux d'émigration vers les pays occidentaux d'une part, mais également vers les grandes villes du pays et d'autres pays d'Afrique. Ce taux est estimé à 17% de la population totale soit plus de 4300 personnes. Ces migrants sont très majoritairement situés dans les grandes villes du pays, dans d'autres pays africains et en Europe, notamment en France.

✓ **Religion**

La commune est composée à 99 % de musulmans. Et les activités principales sont : agriculture, élevage, commerce, et les petites activités maraichères et d'embouches ovines.

3.2 Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude transversale. Cela nous a permis de faire le point sur l'utilisation de la contraception orale chez les femmes âgées 12 à 50 ans dans la commune rurale de Diafounou Tambacara.

3.3 Période d'étude

Notre étude s'est déroulée du 02 au 08 juin 2017 soit une durée 06 jours.

3.4 Population

Les femmes en âge de procréer et sexuellement actives dans le village de Tambacara représentent environ 35% de la population. Dans notre étude, nous avons choisi la tranche d'âge (12-50ans) car c'est un milieu où les jeunes filles sont exposées au mariage précoce. Notre population d'étude était constituée de toutes les femmes de 12 à 50 ans habitant le village de Tambacara.

3.5 Echantillonnage

Il s'agissait d'un choix raisonné avec les critères suivants :

3.5.1 Critère d'inclusion

Toutes les femmes en âge (12 à 50 ans) de procréer et sexuellement actives habitant le village de Tambacara ayant donné leur consentement.

3.5.2 Critère de non inclusion

Toutes les femmes ayant refusé de participer à l'enquête n'ont pas été incluses dans cette étude.

3.5.3 Technique d'échantillonnage

3.5.3.1 Taille minimum de l'échantillon

Puisqu'il s'agit d'une étude transversale nous avons utilisé la formule de Lorentz ($n = \frac{\Sigma^2 \epsilon \cdot p \cdot q}{i^2}$) pour calculer la taille de notre échantillon.

n = taille minimum de l'échantillon.

p = prévalence supposée.

q = $1 - p$: degré de précision

$\Sigma \epsilon$ = 1.96

i = précision acceptable

$n = 1.96^2 \times 0,11 \times 0,89 / 0,05^2 = 3,8416 \times 0,0979 / 0,0025 = 150,437$

La taille minimum calculée a été de 151 femmes. Pour cette étude nous avons retenu 329 femmes.

3.6 Déroulement de l'enquête :

Il y avait un seul enquêteur en la personne du thésard, après avoir obtenu le consentement du chef de village et de ses conseillers, il faisait le tour entre le CSCCom et les familles, de 8h à 19h. Les clientes répondant à nos critères n'étaient retenues dans l'échantillon qu'après l'obtention de leur consentement. Les entretiens se faisaient de façon individuelle dans la cours du CSCCom dans un endroit tenu discret et dans la langue du sujet. Aucun prénom et nom d'un participant à cette étude n'étaient mentionnés.

3.7 Collecte des données

3.7.1 Moyen de collecte

Il s'agit d'une fiche d'enquête élaborée pour chaque femme.

3.7.2 Variables

Les variables à mesurer ont été entre autre : l'Age, la profession, le statut matrimonial, la religion, l'interruption de la contraception, les raisons d'interruption, les facteurs de non utilisation, les effets secondaires, le niveau d'instruction etc.

3.8 Plan d'analyse et de traitement des données

Les résultats des entretiens ont été saisis sur un ordinateur pour permettre leur exploitation.

Les logiciels suivants ont servi à la saisie et à l'analyse des données :

- SPSS version 20.0 : analyse et traitement des données.
- End note : insertion des références bibliographiques.

3.9 Aspects éthiques

Puisque les aspects de notre étude toucheront l'intimité des personnes à enquêter, nous avons recueilli au préalable leur consentement verbal après une explication détaillée des avantages de l'étude.

RESULTATS

4 RESULTATS

4.1 Description générale de l'échantillon

Nous avons enquêté auprès de 329 femmes dans le village de Tambacara dont l'âge a varié entre 12 et 50 ans. La moitié de ces femmes avait un âge inférieur à 24 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 16 à 20 ans (29,5 %). Il s'agissait surtout de femmes mariées (85,4%), ménagères (69,6%), de confession musulmane (99,7%) et qui n'avaient jamais fréquenté l'école dans 63,5% des cas.

Tableau XI : Répartition des patientes selon les caractéristiques sociodémographiques

Caractéristiques	Nombre	Fréquence
Age		
10 – 15 ans	25	7,6%
16 – 20 ans	97	29,5%
21 – 25 ans	65	19,8%
26 – 30 ans	62	18,8%
31 – 35 ans	43	13,1%
36 – 40 ans	23	7,0%
41 – 45 ans	6	1,8%
46 – 50 ans	8	2,4%
Total	329	100%
Situation matrimoniale		
Mariée	281	85,4%
Célibataire	40	12,2%
Divorcée	5	1,5%
Veuve	3	0,9%
Total	329	100%
Profession		
Elève	38	11,6%
Commerçantes	18	05,5%
Ménagères	229	69,6%
Coiffeuses	16	04,9%
Autres	28	08,5%
Total	329	100%
Religion		
Islam	328	99,7%
Christianisme	1	0,3%
Total	329	100%
Niveau d'instruction		
Analphabète	209	63,5%
Ecole coranique	56	17,0%
Primaire	45	13,7%
Secondaire	15	4,6%
Supérieur	4	1,2%
Total	329	100%

4.1 Contraception régulière

4.1.1 Prévalence contraceptive

Elle est présentée sur la figure 7 ci-dessous. Parmi les 329 femmes enquêtées, 40 utilisaient une méthode contraceptive moderne (12,2%). Lorsqu'on prend en compte les femmes qui avaient un antécédent d'utilisation de méthode contraceptive, cette fréquence atteignait 29,8% (98/329).

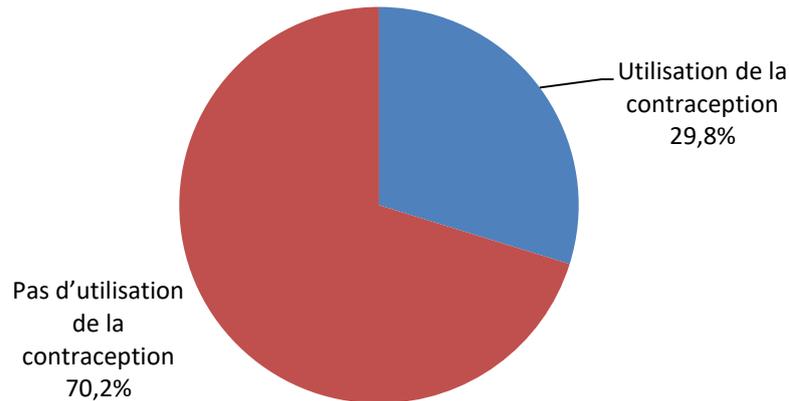


Figure 7 : Utilisation de la contraception

4.1.2 Profil de la Pratique Contraceptive selon l'âge

La prévalence contraceptive la plus élevée au moment de la réalisation de notre enquête a été observée dans la tranche d'âge de 36 – 40 ans (Figure 8). La tranche d'âge qui avait la fréquence la plus élevée d'antécédent d'utilisation de méthode contraceptive était celle de 41 – 45 ans (33,2%).

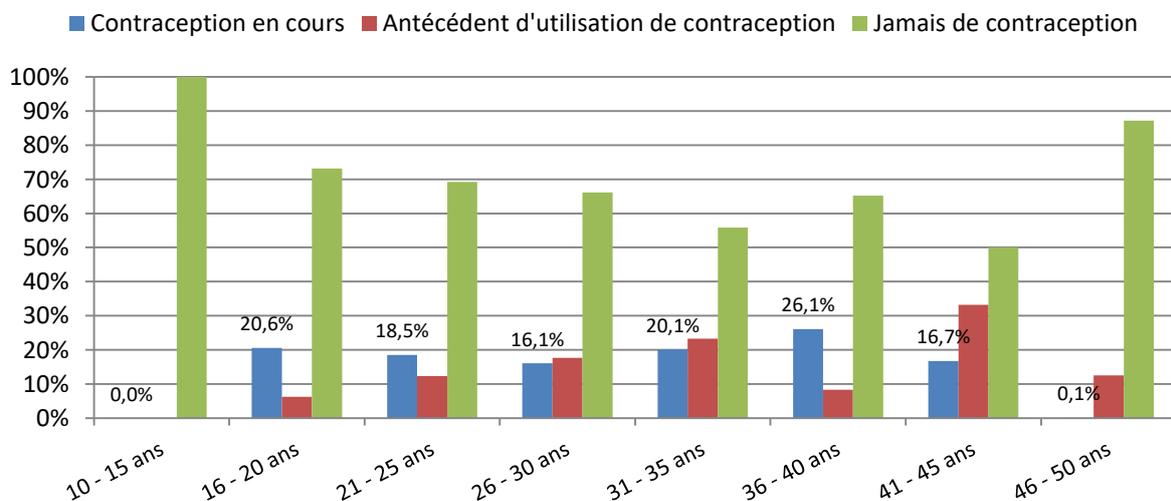


Figure 8 : Profil de contraception selon les tranches d'âge

5.2.3. Profil de la Contraception selon la gestité

Six grandes multipares sur dix (62,9%) n'avaient jamais utilisé de méthode contraceptive (Figure 9). Nous avons observé la fréquence la plus élevée d'utilisation de contraceptif parmi les multigestes (17,5%), tandis que l'antécédent de contraception était plus fréquent parmi les grandes multigestes (22,9%). Ces fréquences étaient très différentes entre les tranches d'âge ($p < 0,0001$).

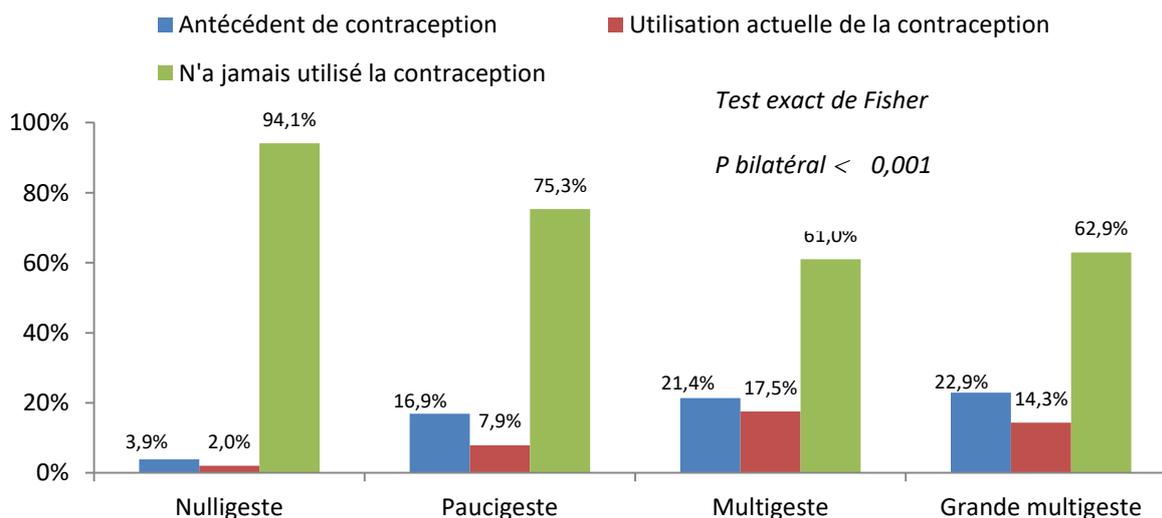


Figure 9 : Profil de contraception selon la gestité

4.1.3 Profil de la Contraception selon la parité

La fréquence du profil de contraception selon les groupes de parité présente le même reflet que la gestité (Figure 10).

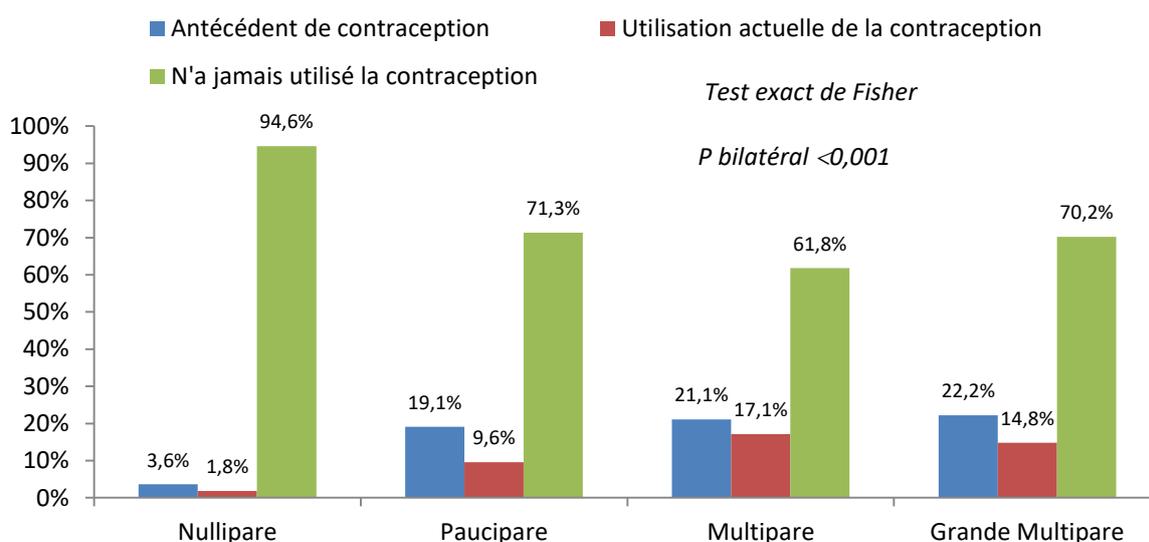


Figure 10 : Profil de la contraception selon les groupes de parité.

4.1.4 Profil de la contraception selon le type d'allaitement

Nous avons observé des proportions comparables d'utilisation de méthodes contraceptives selon la pratique d'allaitement (Figure 11).

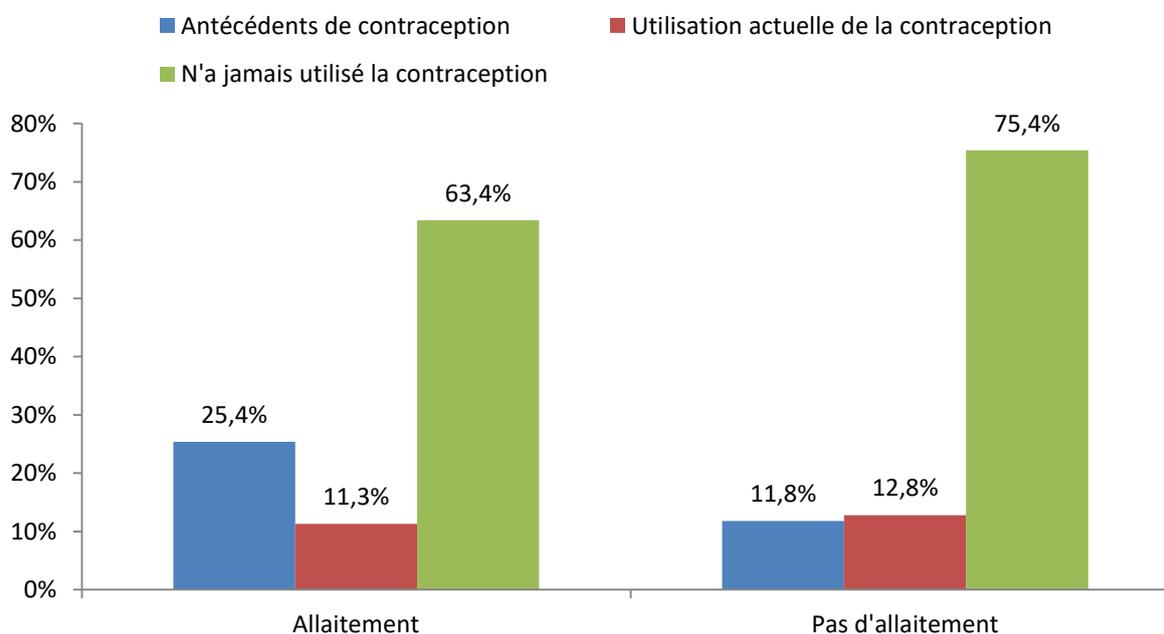


Figure 11 : Profil de la contraception selon l'allaitement.

4.1.5 Profil de la contraception selon l'intervalle inter-génésiq

L'antécédent de contraception a été le plus observé parmi les femmes dont l'intervalle inter-génésiq était inférieur ou égale à 12 mois (Figure 12).

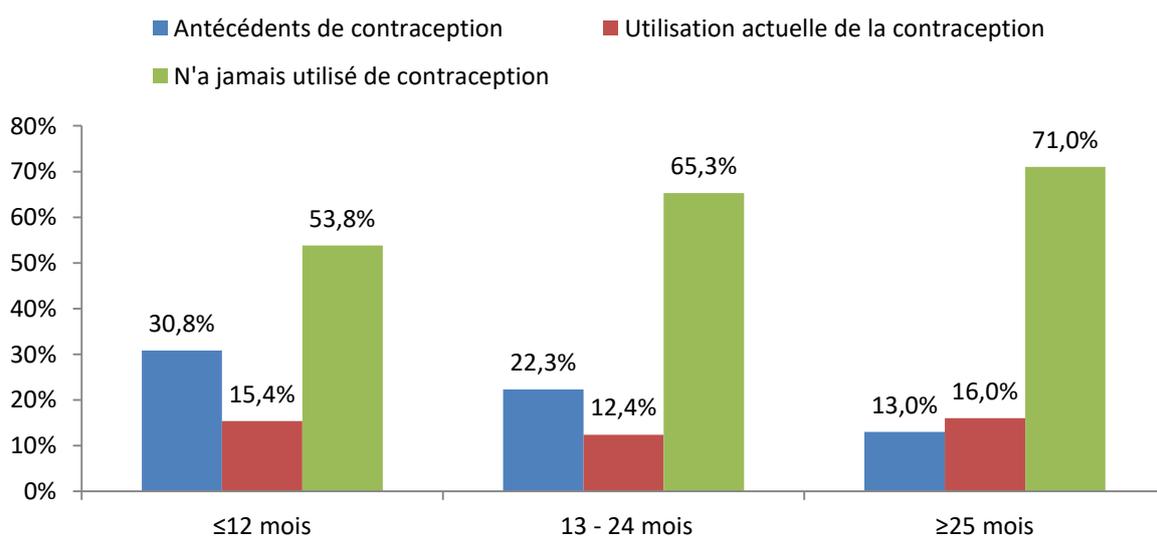


Figure 12 : Répartition des femmes selon l'intervalle inter-génésiq et le profil de la contraception (nullipares exclues de cette analyse).

4.2 Type de contraceptifs utilisés

Parmi les 98 femmes qui pratiquaient une contraception régulière au moment de notre enquête :

- 37 utilisaient une méthode injectable (37,8%)
- 32 utilisaient un implant sous – cutané (32,7%)
- 22 utilisaient une pilule (22,4%)
- 7 utilisaient un dispositif intra-utérin (2,1%)

Parmi les 22 utilisatrices de pilules, la grande majorité, 86,4% (19/22) prenaient du Microgynon[®], un oestroprogestatif contenant 0,15 mg de levonorgestrel et 0,03 mg d'éthinylestradiol. Seulement 3 clientes sur les 22 (13,6%) assuraient leur contraception avec du Pilpan D[®], également un oestroprogestatif contenant 0,3 mg de norgestrel et de 1,53 mg d'éthinylestradiol.

Toutes les utilisatrices de dispositif intra-utérin étaient sous TCU 380[®] (stérilet au cuivre), mélange de Polyéthylène de basse densité et de sulfate de baryum et entouré d'un fil de cuivre sur agent d'un diamètre de 0,40 mm fournissant une surface de 380 mm² ± 23 mm².

Les 32 utilisatrices d'implants étaient sous Jadelle[®] (deux bâtonnets 75 mg de levonorgestrel, libéré à une vitesse d'environ 100 microgrammes par jour un mois après l'insertion ; cette vitesse diminue ensuite à environ 40 microgrammes par jour dans l'année qui suit, à environ 30 microgrammes par jour dans les 3 ans et à environ 25 microgrammes par jour dans les 5 ans).

Les 38 clientes qui avaient une méthode contraceptive injectable recevaient du Dépo-Provera[®] (Acétate de Medroxyprogestérone Retard, 150mg) administré en une dose trimestrielle par voie intramusculaire profonde.

Globalement, 72,6% des clientes avaient bénéficié d'une méthode contraceptive de longue durée.

4.3 Durée d'utilisation de la méthode contraceptive

La durée d'utilisation de la contraception par les 98 clientes pour lesquelles cette information était disponible a varié entre 4 jours et 120 mois (10 ans). La répartition de ces clientes selon la durée d'utilisation apparaît dans le tableau XII ci-dessous. Plus d'une cliente sur 4 que nous avons incluses dans l'échantillon utilisaient une méthode contraceptive moderne depuis 3

mois ou moins. Cette fréquence atteignait 6 sur 10 au bout de 12 mois. Les clientes utilisant la contraception pendant au moins 5 ans (60 mois) représentaient moins de 15%.

Tableau XII : Répartition des utilisatrices actuelles de contraceptifs selon la durée

Durée	Nombre	Fréquence
0 – 3 mois	26	26,5%
4 – 6 mois	10	10,2%
7 – 12 mois	23	23,5%
13 – 24 mois	14	14,3%
25 – 36 mois	6	6,1%
37 – 48 mois	6	6,1%
49 – 60 mois	8	8,2%
61 – 72 mois	2	2,0%
>72 mois	3	3,1%
Total	98	100%

4.4 Durée d'utilisation selon le type de contraception

Nous n'avons pas observé de différence entre la répartition des clientes sous méthodes de longue durée et celles sous pilule selon la durée de la prise de contraceptif (test bilatéral de Fisher, $p > 0,05$), Figure 13

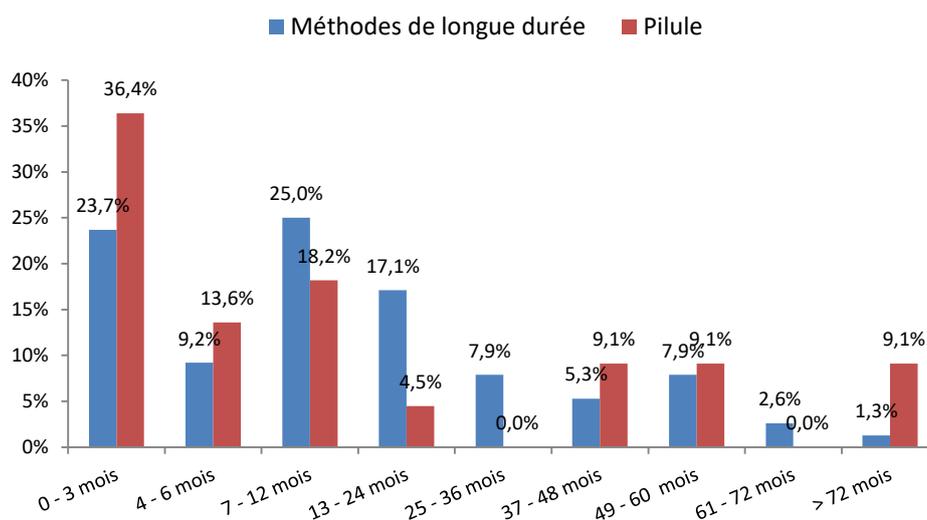


Figure 13 : durée d'utilisation selon le type de contraception

4.5 Interruption de contraception

Parmi les 98 patientes qui avaient eu à utiliser ou utilisaient la contraception, 40 ont eu à interrompre leur contraception (40,8%). Le délai d'interruption de la contraception a varié entre 1 et 120 mois. Le délai médian d'interruption de la contraception était de 12 mois. L'interruption de la contraception au bout de 3 mois était la modalité la plus fréquente (20%).

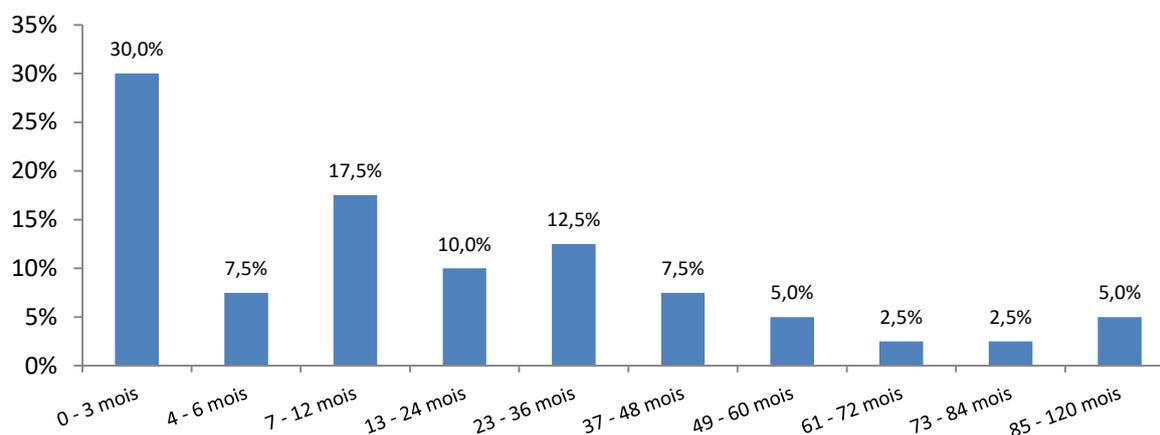


Figure 14 : Délai d'interruption de la contraception

Tableau XIII : Délai d'interruption de la contraception selon la méthode contraceptive

Délai	Méthodes de longue durée	Pilule
0 – 3 mois	7 (23,3%)	5 (50%)
4 – 6 mois	2 (6,7%)	1 (10%)
7 – 12 mois	5 (16,7%)	2 (20%)
13 – 24 mois	4 (13,3%)	-----
25 – 36 mois	5 (16,7%)	-----
37 – 48 mois	3 (10,0%)	-----
49 – 60 mois	2 (6,7%)	-----
61 – 72 mois	1 (3,3%)	-----
73 – 84 mois	1 (3,3%)	-----
85 – 120 mois	-----	2 (20%)
Total	30 (100%)	10 (100%)

Parmi les clientes qui utilisaient une méthode de longue durée, 46,7% de celles qui avaient arrêté leur contraception l'avaient fait après un délai d'utilisation de 12 mois ou moins. Cette proportion était de 80% pour les utilisatrices de pilules (tableau XIII). Cependant la différence n'était pas statistiquement significative probablement du fait de la faible taille de l'échantillon (test exact de Fisher bilatéral, $p > 0,05$).

Tableau XIV : Raisons d'interruption de la contraception selon les méthodes

Raisons de l'interruption de la contraception	Méthodes de longue durée	Pilule	Total
Besoin de conception	8 (26,7%)	2 (20,0%)	10 (25,0%)
Effets secondaires gênants	15 (50,0%)	5 (50,0%)	20 (50,0%)
Absence du conjoint	3 (10,0%)	-----	3 (7,5%)
Echec de la méthode	1 (3,3%)	2 (20,0%)	3 (7,5%)
Autres	3 (10,0%)	1 (10,0%)	4 (10,0%)
Total	30 (100%)	10 (100%)	40 (100%)

Dans un cas sur deux la survenue d'effets secondaires gênant a été la raison de l'arrêt de la méthode contraceptive qu'il s'agissait des méthodes de longue durée d'action ou de la pilule contraceptive. Le profil global des raisons conduisant à l'abandon de la contraception est comparable dans les deux groupes (Test bilatéral de Fisher, $p > 0,05$). Parmi les femmes ayant eu des effets secondaires, 27 ont donné la raison d'arrêt. Ainsi, 6 femmes (22,2%) ont évoqué l'absence des règles, 7 cas de saignement abondant (25,9%), 5 cas d'irrégularité des règles (18,5%), 5 cas de maux de tête/abdominal (25,9) et 4 cas autres (14,8%).

Parmi les clientes qui avaient interrompu la contraception pour effets secondaires, nous avons souhaité récolter les restes des plaquettes, pour des fins des contrôles de qualité de ces produits. Malheureusement, nous n'avons pu avoir qu'une seule plaquette avec une cliente parmi les 20.

4.6 Facteurs influençant la non pratique contraceptive

En comparaison aux femmes instruites, la prévalence de non-utilisation de méthode contraceptive était multipliée par 1,56 chez les femmes analphabètes (Tableau XV). Pareillement, une association significative a également été observée entre le fait d'avoir fréquenté l'école coranique et la non-utilisation de méthode contraceptive (AOR = 3,05 ; IC à 95% : 1,22 - 7,64). Enfin, la nulliparité apparaissait aussi comme facteur associé à la non-utilisation de méthode contraceptive (AOR = 15,43 ; IC à 95% : 3,26 - 72,99).

Tableau XV : Analyse multivariée des facteurs influençant la non-utilisation de méthode contraceptive.

Facteurs	OR brut		AOR	
	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%
Âge en année				
< 20 ans	1,00	–	1,00	–
20 – 24 ans	0,62	0,30 - 1,27	2,19	0,88 - 5,44
25 – 29 ans	0,43	0,20 - 0,92	1,78	0,66 - 4,81
30 – 34 ans	0,38	0,18 - 0,82	1,74	0,59 - 5,13
>= 35 ans	0,43	0,20 - 0,92	1,85	0,61 - 5,63
Situation matrimoniale				
Mariée	0,18	0,06 – 0,52	0,46	0,12 - 1,70
Célibataire	1,00	–	1,00	–
Niveau d'instruction				
Analphabète	1,56	0,87 – 2,79	3,41	1,68 - 6,93
École coranique	2,35	1,04 – 5,30	3,05	1,22 - 7,64
Primaire et plus	1,00	–	1,00	–
Parité				
Nullipare	9,66	2,81 – 33,18	15,43	3,26 - 72,99
Primipare	1,84	0,83 – 4,05	2,46	1,00 - 6,06
Paucipare	0,84	0,47 – 1,50	0,70	0,35 - 1,38
Multipare	0,93	0,38 – 2,25	0,77	0,27 - 2,19
Grande multipare	1,00	–	1,00	–

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5 DISCUSSION

Notre étude est parmi les premières à évaluer l'utilisation de méthodes contraceptives dans une zone rurale au Mali. Nos principaux résultats montrent une faible prévalence d'utilisation de la contraception moderne, une faible utilisation chez les multipares et grandes multipares et un fort taux d'interruption d'utilisation de méthodes contraceptives. Les principaux facteurs favorisant sa non-utilisation étaient l'analphabétisme, la fréquentation d'une école coranique et la nulliparité, tandis que le désir de concevoir et les effets secondaires étaient les principales raisons rapportées pour l'interruption.

La faible prévalence contraceptive est comparable à celle rapportée dans la littérature africaine où les valeurs oscillent entre 15,6% à 43,7% (Tableau XVI). Ce faible taux d'utilisation est inquiétant, puisque la contraception permet d'une part d'améliorer la santé des femmes, en réduisant les risques de mortalité maternelle notamment ceux associés aux grossesses rapprochées et à celles non désirées ; d'autre part, elle améliore la survie des enfants grâce à l'espacement des naissances permettant un meilleur élevage et une meilleure nutrition [235].

Tableau XVI : Prévalence d'utilisation de méthode contraceptive dans les pays africains [236].

Pays	Année	Taille de population de l'étude	Prévalence d'utilisation de méthode contraceptive
Burkina Faso	Novembre, 2017	3512	26,4%
DR Congo Kinshasa	Septembre, 2017	2568	22,0%
Éthiopie	Mai, 2017	7359	25,5%
Ghana	Septembre, 2016	3683	21,7%
Kenya	Novembre, 2017	5876	43,7%
Niger	Juin, 2017	1330	21,1%
Nigéria	Kaduna Avril, 2017	2838	15,6%
	Lagos Avril, 2017	1509	20,5%
Ouganda	Avril, 2018	4225	30,3%
Mali	Décembre, 2017	10519	15,6%
Notre étude		329	29,5%

Nos résultats montrent également une faible utilisation de méthodes contraceptives chez les femmes multipares et grandes multipares. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude réalisée au Nigéria où la prévalence d'utilisation de méthodes contraceptives diminuait avec l'augmentation de la parité [237]. Sachant que les multipares et les grandes multipares sont des femmes généralement plus âgées, la faible utilisation de méthode contraceptive chez ces femmes est préoccupante. En effet, les risques pour la santé chez les grandes multipares comprennent, le risque accru d'anémie pendant la grossesse [238], le diabète de type 2 [239], les troubles mentaux graves [240], la mort périnatale [241] et plusieurs risques prénataux [242].

Nous avons trouvé une forte association entre l'analphabétisme et la non-utilisation de méthodes contraceptives. Cette association est bien documentée dans la littérature africaine et ailleurs. En effet,

plusieurs études ont montré l'importance de l'éducation dans l'adhésion à la contraception. Généralement, les femmes ayant fait des études supérieures sont plus susceptibles d'utiliser des méthodes contraceptives modernes que les femmes non instruites [243-245]. Cette association entre le niveau d'instruction de la femme et l'utilisation de la contraception est expliquée par plusieurs facteurs qui ont fait l'objet d'évaluation aussi bien par les économistes que par les sociologues. En effet, plus la femme dure à l'école plus elle a tendance à différer sa première maternité, ce qui diminue la probabilité d'avoir beaucoup d'enfants. La contraception est donc le moyen d'aboutir à cette fin. Par ailleurs, plus le niveau d'éducation des femmes augmente plus les femmes acquièrent beaucoup d'informations sur leur corps et utilisent celles-ci à leur avantage. L'impact positif de l'éducation des femmes sur leur autonomisation conduisant à des mariages tardifs, à engendrer une utilisation accrue de méthode contraceptive avec comme conséquence une diminution de la fertilité. La littérature rapporte que l'impact du niveau d'instruction des femmes sur la prévalence contraceptive est plus important que celui des hommes [246].

Nos résultats montrent aussi une association positive entre la fréquentation de l'école coranique et la non-utilisation de méthodes contraceptives. Dans plusieurs études, la religion a également été notée comme un facteur influençant l'utilisation des contraceptifs [247, 248]. En effet, dans la plupart des cas, des opinions religieuses fortes étaient associées à une faible utilisation de méthode contraceptive. En particulier, de fortes croyances musulmanes étaient négativement associées à l'utilisation de contraceptifs modernes [248]. Une étude rapportait qu'au Nigéria les femmes musulmanes acceptaient que leurs maris utilisent des barrières de conception, mais préféraient ne pas utiliser des méthodes contraceptives elles-mêmes [249]. À cet égard, la crainte d'effets secondaires, notamment l'infertilité et les irrégularités menstruelles ont été rapportées comme principales raisons. Par rapport aux musulmanes, les chrétiennes acceptaient davantage l'utilisation de contraceptifs modernes dans certaines études [247]. Cependant, selon beaucoup d'auteurs la religion musulmane n'est pas contre la pratique de la contraception ; elle met plutôt l'accent sur l'acceptabilité des méthodes temporaires et réversibles de contraception qui sont plutôt comme en accord avec les principes de cette religion, tandis que les méthodes permanentes et irréversibles sont plutôt contre indiquées [250].

Nous avons observé que la nulliparité était un facteur favorisant la non-utilisation de méthodes contraceptives. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les nullipares ne voient pas l'utilité d'utiliser ces méthodes ou avaient probablement un désir d'enfant puisque plus de 80% des femmes enquêtées étaient mariées, donc probablement les nullipares avaient un désir d'enfant. Par ailleurs, la non-utilisation de la contraception par les nullipares sexuellement actives est une source de préoccupation car pouvant être la source de grossesse non désirée conduisant à des avortements clandestins voire à des décès maternels. Il est donc important de concevoir des messages de sensibilisation spécifiques à cette couche leur permettant de prendre connaissance de tous les bénéfices escomptés de la contraception.

Notre revue de la littérature rapporte plusieurs autres facteurs influençant négativement l'utilisation de la contraception. La principale barrière socioculturelle rapportée est la forte influence des hommes sur leurs épouses [251] et l'iniquité et l'inégalité entre genre en défaveur des femmes dans la prise de décisions en matière de santé de la reproduction [252]. De telles observations faites ailleurs sont aussi des réalités sous nos cieux [253]. En outre, les femmes ont généralement un statut social bas dans la plupart des communautés africaines, ce qui pourrait également contribuer à la non-utilisation des méthodes contraceptives. Ces disparités ont tendance à conférer à la femme un bas statut social qui entrave son adhésion éclairée même à un programme gratuit de planification familiale. Ces aspects semblent encore plus accrus dans les foyers polygames. Aussi, la communication entre partenaires/époux sur l'utilisation de la contraception et les choix en matière de reproduction reste très faible dans de pareil contexte [254,255]. Des études ont suggéré d'améliorer les possibilités d'éducation des hommes en matière de planification familiale, car ils jouent un rôle vital dans les décisions concernant son utilisation [249,256, 257].

Dans notre étude, parmi les femmes ayant déjà utilisé une méthode contraceptive, 40% ont interrompu son utilisation. Les principales raisons évoquées étaient le désir de concevoir, les effets indésirables et l'absence du conjoint. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études. En effet, dans une étude réalisée en Éthiopie, plus de la moitié (66,7%) des femmes ayant interrompu l'utilisation de contraception ont rapporté le désir de tomber enceinte, suivi par l'expérience des effets secondaires (19,5%) et la désapprobation du partenaire (12,6%) [258]. L'interruption de la contraception pour désir de conception est inversement corrélée dans la littérature à la taille de la famille. En effet, dans le district d'Agarfa, plus le nombre d'enfants dans la famille augmentait plus la probabilité d'interruption de la contraception diminuait [259].

Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté les effets secondaires comme principale cause d'interruption des méthodes contraceptives [260]. Ainsi, au Niger et en Gambie, près de 30% des nouvelles utilisatrices de contraception ont cessé d'utiliser au cours des 8 premiers mois suivant leur acceptation, principalement en raison d'effets secondaires [261]. De plus, les auteurs d'une étude réalisée dans 19 pays en développement ont rapporté que la principale raison d'interruption de contraception dans les 12 mois était l'insatisfaction à l'égard de la méthode, principalement les effets secondaires et les problèmes de santé. Ceux-ci représentaient une médiane de 28% de toutes les raisons d'abandon, atteignant jusqu'à 40% en Bolivie [262]. Les effets secondaires ayant conduit à l'interruption de la contraception dans notre étude sont similaires à ceux rapportés dans la littérature. En effet, les principaux effets rapportés étaient les irrégularités menstruelles, l'aménorrhée, la prise de poids et la dépression [259].

La littérature rapporte par ailleurs, que dans notre contexte la qualité des contraceptifs (notamment la conservation et le dosage en produit actif) n'est pas souvent conforme aux normes prescrites, ce qui peut être source d'effets secondaires gênants et/ou d'échec de contraception. Nous n'avons pu explorer

complètement cet aspect faute de n'avoir pas retrouvé les plaquettes auprès des utilisatrices ayant interrompu leur contraception. Dans un contexte similaire au nôtre, les auteurs ont trouvé une forte proportion de dose de contraceptif non conforme ainsi que des problèmes relatifs aux caractères physiques des contraceptifs parfois secondaires à leur mauvaise conservation. Ceci appelle à renforcer la mise en œuvre des bonnes pratiques de gestion et la nécessité d'accroître la pharmacovigilance en ce qui concerne les produits contraceptifs [263].

CONCLUSION

6 CONCLUSION

Cette étude a porté sur la pratique de la contraception dans la commune rurale de Diafounou Tambacara dans la région de Kayes au Mali. Ce travail confirme la faible prévalence contraceptive au Mali en général et en milieu rural en particulier. Il existe une forte proportion d'interruption de la contraception. Cette étude a montré que le désir de concevoir et les effets secondaires étaient les principales raisons de son interruption. L'analphabétisme, la fréquentation d'une école coranique et la nulliparité ont été identifiés comme les principaux facteurs favorisant la non-utilisation de la contraception. Ces observations impliquent de la part des prestataires en santé de la reproduction des efforts pour améliorer l'adhésion optimale à la planification familiale d'où la nécessité de mettre l'accent sur la communication pour le changement des comportements et le changement social.

RECOMMANDATIONS

7 RECOMMANDATIONS

Au Ministère en charge de la Santé

- intensifier des campagnes d'information pour minimiser les fausses rumeurs dans la communauté
- améliorer la disponibilité des méthodes contraceptives ;
- renforcer la notification des événements indésirables liés à l'utilisation des produits contraceptifs dans les activités de pharmacovigilance.

Aux parents

- discuter avec les enfants des problèmes de sexualité en général et de la contraception en particulier.

Au personnel médical et para médical

- aider les adolescentes au choix des méthodes contraceptives en leur expliquant les avantages et les risques éventuels de chaque méthode.

REFERENCES

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. UN DoE, Social Affairs PD. World population prospects: the 2020 revision, key findings and advance tables. United Nations New York, USA; 2020.
2. United Nations, Economic Do, Social Affairs. World Population prospects: The 2017 revision, key findings and advance tables. 2017.
3. DESA U. United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division (2009b): World Population Prospects: The 2008 Revision. Internet: <http://esa.un.org/unpp> (gelesen am 16. 2010).
4. Nations U. Mali Population Growth Rate 1950-2020. <https://www.macrotrends.net/countries/MLI/mali/population-growth-rate> consulté le 02 octobre 2020).
5. <Enquête Démographique et de Santé 2018 .pdf>. 2019.
6. <PDESC-Commune-Diafounou-Tambacara-2018-2022.pdf>. 2018.
7. Ayele W, Tesfaye H, Gebreyes R, Gebreselassie T. Trends and determinants of unmet need for family planning and programme options, Ethiopia. Further analysis of the 2000. 2005;2011.
8. Nations U. Trends in Contraceptive Use Worldwide. Obtenido de The Department of Economic and Social Affairs. 2015.
9. CSA. Ethiopia Mini Demographic and Health Survey 2014. Addis Ababa Ethiopia; 2014.
10. Bongaarts J, Sinding SW. Family planning as an economic investment. SAIS Review of International Affairs. 2011;31(2):35-44.
11. DE LA TRANSITION RLC. PROCRÉATION INOPPORTUNE ET NON DÉSIRÉE DU. Bulletin Demographique Des Nations Unies: Perspectives De Baisse Du Taux De Fecondite Dans Les Pays a Taux De Fecondite Eleve. 2007:133.
12. Diallo FD, Traoré M, Diakité S, Perrotin F, Dembélé F, Diarra I, et al. Complications des avortements provoqués illégaux à Bamako (Mali) de décembre 1997 à novembre 1998. Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé. 2000;10(4):243-7.
13. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2008;61(1-2):171-80. Epub 2009/05/13. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013. PubMed PMID: 19434889.
14. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. Int J Endocrinol Metab. 2013;11(1):41-7. Epub 2013/07/16. doi: 10.5812/ijem.4158. PubMed PMID: 23853619; PubMed Central PMCID: PMC3693657.
15. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. Contraception. 2010;82(5):396-403. Epub 2010/10/12. doi: 10.1016/j.contraception.2010.05.005. PubMed PMID: 20933112.

16. Trussell J, Wynn LL. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception*. 2008;77(1):1-5. Epub 2007/12/18. doi: 10.1016/j.contraception.2007.09.001. PubMed PMID: 18082659.
17. S. S, Brown, Eisenberg L. *The Best Intentions: Unintended Pregnancy and the Well-Being of Children and Families*. 1995.
18. *The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments*. 2013.
19. *Dienogest/ethinylestradiol can be used for acne after certain other treatments have failed*. 2017.
20. Trussell J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: Efficacy, safety, and personal considerations. *Contraceptive Technology*. 2007:45-74.
21. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(7):883-7. Epub 2006/06/17. doi: 10.1515/CCLM.2006.160. PubMed PMID: 16776638.
22. Parenthood. P. 2014 The Birth Control Pill https://www.plannedparenthood.org/files/1514/3518/7100/Pill_History_FactSheet consulté le 02 octobre 2020.
23. JM R. Ever since Eve: birth control in the ancient world. 1994;47:29-35 <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/872628> consulté le 02 Octobre 2020.
24. www.fda.gov Fda's approval of the first oral contraceptive, Enovid <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/fdas-approval-first-oral-contraceptive-enovid> consulté le 02 Octobre 2020.
25. la contraception dans le monde en 2011 <http://www.un.org/esa/population/puplications/contraceptive> 2011 consulté le 02 octobre 2020.
26. Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *Lancet*. 2012;380(9837):111-25. Epub 2012/07/13. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60478-4. PubMed PMID: 22784531.
27. Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet*. 2012;380(9837):149-56. Epub 2012/07/13. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60609-6. PubMed PMID: 22784533.
28. Gerstman BB, Gross TP, Kennedy DL, Bennett RC, Tomita DK, Stadel BV. Trends in the content and use of oral contraceptives in the United States, 1964-88. *Am J Public Health*. 1991;81(1):90-6. Epub 1991/01/01. doi: 10.2105/ajph.81.1.90. PubMed PMID: 1983923; PubMed Central PMCID: PMC1404924.
29. Kiley JW, Shulman LP. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception. *Int J Womens Health*. 2011;3:281-6. Epub 2011/09/06. doi: 10.2147/IJWH.S22645. PubMed PMID: 21892339; PubMed Central PMCID: PMC1404924.

30. L S, PD D. Oral contraception. A clinical Guide for contraception. 2011;5:19-166.
31. Djerassi C. Steroid research at Syntex: "the pill" and cortisone. *Steroids*. 1992;57(12):631-41. Epub 1992/12/01. doi: 10.1016/0039-128x(92)90016-3. PubMed PMID: 1481227.
32. H K. Pharmacology of progestogens. *Reproduct Endocrinol*. 2011;8:157-76.
33. wiechert R, Bittler D, Krebs U, Casals-Stenzel J, Losert W. Deutsches patent Nr. 1976.
34. Wiechart R. Analogue based drug discovery. Fisher J, Robin Ganellin C, . 2006:395-400.
35. de Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas*. 1995;21(3):251-7. Epub 1995/04/01. doi: 10.1016/0378-5122(94)00882-8. PubMed PMID: 7616875.
36. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev*. 1997;18(4):502-19. Epub 1997/08/01. doi: 10.1210/edrv.18.4.0308. PubMed PMID: 9267762.
37. Jodar E. Les pilules de 3ème et 4ème génération: progrès ou danger?: le rôle du pharmacien dans leur délivrance: éditeur inconnu; 2014.
38. Colton FB. Steroids and "the pill": early steroid research at Searle. *Steroids*. 1992;57(12):624-30. Epub 1992/12/01. doi: 10.1016/0039-128x(92)90015-2. PubMed PMID: 1481226.
39. Group MRCW. Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives. *BMJ*. 1967;2:355-9.
40. Markush RE, Seigel DG. Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States. *Am J Public Health Nations Health*. 1969;59(3):418-34. Epub 1969/03/01. doi: 10.2105/ajph.59.3.418. PubMed PMID: 5813159; PubMed Central PMCID: PMCPMC1226421.
41. Control CfD, Prevention. U S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2010;59(RR-4):1.
42. Organization WH, Health WHOR. Medical eligibility criteria for contraceptive use: World Health Organization; 2010.
43. prevention Cfdca. United states medical eligibility criteria (US MEC) for contraceptive use,. 2010.
44. Nelson AI. Combined oral contraception. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F,. 2011;contraceptive technology.:57-62.
45. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. Epub 2011/04/12. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. PubMed PMID: 21477680; PubMed Central PMCID: PMCPMC3638209.
46. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception*. 1999;59(1 Suppl):29S-33S. Epub 1999/05/26. doi: 10.1016/s0010-7824(98)00135-8. PubMed PMID: 10342094.
47. Tessler SL, Peipert JF. Perceptions of contraceptive effectiveness and health effects of oral contraception. *Womens Health Issues*. 1997;7(6):400-6. Epub 1998/01/24. doi: 10.1016/s1049-3867(97)00079-0. PubMed PMID: 9439201.

48. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD004425. Epub 2012/07/13. doi: 10.1002/14651858.CD004425.pub6. PubMed PMID: 22786490.
49. Obstetricians ACo, Gynecologists, Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206-18.
50. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):188-96. Epub 2008/09/13. doi: 10.1016/j.sder.2008.06.002. PubMed PMID: 18786497.
51. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):17-23. Epub 2010/01/20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.006. PubMed PMID: 20082945.
52. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(6):430-43. Epub 2011/10/15. doi: 10.3109/13625187.2011.614029. PubMed PMID: 21995590; PubMed Central PMCID: PMC3233274.
53. Bozdag G, Yildiz BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - indications and cautions. *Front Horm Res.* 2013;40:115-27. Epub 2013/09/05. doi: 10.1159/000341823. PubMed PMID: 24002409.
54. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD002120. Epub 2009/04/17. doi: 10.1002/14651858.CD002120.pub2. PubMed PMID: 19370576.
55. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):341-6. Epub 2014/04/04. PubMed PMID: 24695505.
56. Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1928-31. Epub 2011/03/23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.045. PubMed PMID: 21420678.
57. Bulletins-Gynecology ACoP. ACOG Practice Bulletin no. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4):936-49.
58. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-8. Epub 2008/01/01. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.051. PubMed PMID: 18164001.
59. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception.* 1992;46(4):327-34. Epub 1992/10/01. doi: 10.1016/0010-7824(92)90095-b. PubMed PMID: 1486771.
60. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic

- review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-43. Epub 2013/09/10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298. PubMed PMID: 24014598.
61. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD006586. Epub 2012/02/18. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4. PubMed PMID: 22336820.
 62. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001396. Epub 2013/06/08. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3. PubMed PMID: 23744611; PubMed Central PMCID: PMC7073417.
 63. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD006134. Epub 2014/05/02. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5. PubMed PMID: 24782304.
 64. Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD009849. Epub 2012/08/17. doi: 10.1002/14651858.CD009849.pub2. PubMed PMID: 22895991.
 65. Thorneycroft I H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis.* 2004;74(2):123-30. Epub 2004/09/24. PubMed PMID: 15379365.
 66. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004695. Epub 2005/07/22. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub2. PubMed PMID: 16034942.
 67. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):771-8. Epub 2001/11/13. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01555-1. PubMed PMID: 11704167.
 68. Panicker S, Mann S, Shawe J, Stephenson J. Evolution of extended use of the combined oral contraceptive pill. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2014;40(2):133-41. Epub 2014/03/22. doi: 10.1136/jfprhc-2013-100600. PubMed PMID: 24648529.
 69. Steinauer J, Autry AM. Extended cycle combined hormonal contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(1):43-55, viii. Epub 2007/05/03. doi: 10.1016/j.ogc.2007.01.001. PubMed PMID: 17472864.
 70. Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D, Yasmin Extended Regimen Study G. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception.* 2006;73(1):34-40. Epub 2005/12/24. doi: 10.1016/j.contraception.2005.06.068. PubMed PMID: 16371292.
 71. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod.*

- 2011;26(1):191-201. Epub 2010/11/10. doi: 10.1093/humrep/deq301. PubMed PMID: 21059754.
72. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):492-501. Epub 2005/09/02. doi: 10.1097/01.AOG.0000175834.77215.2e. PubMed PMID: 16135578.
73. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6586):1518-20. Epub 1987/06/13. doi: 10.1136/bmj.294.6586.1518. PubMed PMID: 3111618; PubMed Central PMCID: PMCPMC1246672.
74. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):956-61. Epub 1992/03/01. doi: 10.1016/0002-9378(92)91371-g. PubMed PMID: 1550172.
75. Newman LC, Yugrakh MS. Menstrual migraine: treatment options. *Neurol Sci.* 2014;35 Suppl 1:57-60. Epub 2014/05/29. doi: 10.1007/s10072-014-1743-3. PubMed PMID: 24867838.
76. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):315-24. Epub 2014/05/06. doi: 10.1097/WCO.000000000000091. PubMed PMID: 24792340; PubMed Central PMCID: PMCPMC4102139.
77. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47(1):27-37. Epub 2007/03/16. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x. PubMed PMID: 17355491.
78. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(6):591-6. Epub 2013/08/08. doi: 10.3109/01443615.2013.800851. PubMed PMID: 23919857.
79. Davis AR, Kroll R, Soltis B, Zhang N, Grubb GS, Constantine GD. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1059-63. Epub 2007/07/31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.012. PubMed PMID: 17658522.
80. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2009;91(3):659-63. Epub 2009/03/10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.003. PubMed PMID: 19268187.
81. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD004568. Epub 2013/05/04. PubMed PMID: 23641480.
82. Regidor P-A, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget.* 2017;8:83334 - 42.
83. Rabe T, Ahrendt HJ, Merkle E, Peters K, Albring C, Bitzer J ea. Hormonimplantate zur Kontrazeption bei der Frau. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013;10:168-80.

84. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures. *Contraception*. 2006;73(6):571-6. Epub 2006/05/30. doi: 10.1016/j.contraception.2006.01.006. PubMed PMID: 16730486.
85. Meier C, Brauchli YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4909-16. Epub 2010/08/06. doi: 10.1210/jc.2010-0032. PubMed PMID: 20685865.
86. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception*. 2012;86(6):606-21. Epub 2012/06/22. doi: 10.1016/j.contraception.2012.04.009. PubMed PMID: 22717184.
87. Isley MM, Kaunitz AM. Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(2):93-106. Epub 2011/05/12. doi: 10.1007/s11154-011-9180-6. PubMed PMID: 21559817.
88. Thijssen JH. Long-term effects of progestins on bone quality and fractures. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23 Suppl 1:45-52. Epub 2007/12/06. doi: 10.1080/09513590701584931. PubMed PMID: 17943539.
89. Wu JP, Pickle S. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendations for clinical practice. *Contraception*. 2014;89(6):495-503. Epub 2014/04/01. doi: 10.1016/j.contraception.2014.02.011. PubMed PMID: 24679478.
90. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q, Swor E, Peipert JF. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration-approved duration. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):599-604. Epub 2015/03/03. doi: 10.1097/AOG.0000000000000690. PubMed PMID: 25730221; PubMed Central PMCID: PMC4347947.
91. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Skyla full prescribing information. Available at: http://la.belingbayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf. 2014.
92. Seeber B, Ziehr SC, Gschliebetaer A, Moser C, Mattle V, Seger C, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2012;86(4):345-9. Epub 2012/03/10. doi: 10.1016/j.contraception.2012.01.015. PubMed PMID: 22402256.
93. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDS. *Contraception*. 1991;44(5):473-80. Epub 1991/11/01. doi: 10.1016/0010-7824(91)90149-a. PubMed PMID: 1797462.
94. Eisenberg DL, Schreiber CA, Turok DK, Teal SB, Westhoff CL, Creinin MD, et al. Three-year efficacy and safety of a new 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015;92(1):10-6. Epub 2015/05/03. doi: 10.1016/j.contraception.2015.04.006. PubMed PMID: 25934164.
95. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D, Jr. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception*. 2010;82(6):491-6. Epub 2010/11/16. doi: 10.1016/j.contraception.2010.06.006. PubMed PMID: 21074010.

96. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1205-13. Epub 2013/11/19. doi: 10.1097/AOG.000000000000019. PubMed PMID: 24240244.
97. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):50-4. Epub 2004/01/30. doi: 10.1016/j.ajog.2003.07.021. PubMed PMID: 14749634.
98. Gynecologists ACoOa. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *O. ACOG Practice Bulletin No 121: .* 2011;118:184–96.
99. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.
100. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod.* 1999;14(4):982-5. Epub 1999/04/30. doi: 10.1093/humrep/14.4.982. PubMed PMID: 10221231.
101. Sarfati J, de Vernejoul MC. Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. *Joint Bone Spine.* 2009;76(2):134-8. Epub 2009/02/03. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.09.014. PubMed PMID: 19181558.
102. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod.* 1996;11(4):737-40. Epub 1996/04/01. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019245. PubMed PMID: 8671319.
103. Manati PR. Orthro Evra [package insert]. Janssen Ortho, LLC; . 2014.
104. Depo-Provera® Contraceptive Injection. NY: Pharmacia and Upjohn Company; . 2009.
105. Programme UNFPA. Long-term reversible contraception: Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C. 1997;56(6):341-52.
106. Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S70-5. Epub 2007/05/29. doi: 10.1016/j.contraception.2007.01.016. PubMed PMID: 17531620.
107. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S16-30. Epub 2007/05/29. doi: 10.1016/j.contraception.2007.01.020. PubMed PMID: 17531610.
108. Achilles SL, Creinin MD, Stoner KA, Chen BA, Meyn L, Hillier SL. Changes in genital tract immune cell populations after initiation of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):489 e1-9. Epub 2014/05/20. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.016. PubMed PMID: 24834865; PubMed Central PMCID: PMC4231025.
109. Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Pierre-Louis B, Zepeda A, Chen PL, et al. Preventing copper intrauterine device removals due to side effects among first-time users: randomized trial to study the effect of prophylactic ibuprofen. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1467-72. Epub 2006/02/18. doi: 10.1093/humrep/del029. PubMed PMID: 16484309.
110. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S, et al. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive

- implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2527-38. Epub 2015/09/27. doi: 10.1093/humrep/dev221. PubMed PMID: 26409014.
111. ACOG. Practice Bulletin Summary No. 152: Emergency Contraception. 2015.
112. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod.* 2012;27(7):1994-2000. Epub 2012/05/10. doi: 10.1093/humrep/des140. PubMed PMID: 22570193; PubMed Central PMCID: PMCPMC3619968.
113. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, DeSanctis Y, Jensen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels. *Contraception.* 2012;86(5):452-7. Epub 2012/09/11. doi: 10.1016/j.contraception.2012.07.018. PubMed PMID: 22959906.
114. Mawet M, Nollevaux F, Nizet D, Wijzen F, Gordenne V, Tasev N, et al. Impact of a new levonorgestrel intrauterine system, Levosert((R)), on heavy menstrual bleeding: results of a one-year randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2014;19(3):169-79. Epub 2014/03/29. doi: 10.3109/13625187.2014.894184. PubMed PMID: 24666176; PubMed Central PMCID: PMCPMC4133966.
115. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD002126. Epub 2005/10/20. doi: 10.1002/14651858.CD002126.pub2. PubMed PMID: 16235297.
116. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):640-51. Epub 2015/06/04. doi: 10.1093/humupd/dmv023. PubMed PMID: 26037216.
117. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(2):120-8. Epub 2002/02/08. doi: 10.1097/00006254-200202000-00024. PubMed PMID: 11832788.
118. Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. *Contraception.* 2012;86(5):458-63. Epub 2012/07/27. doi: 10.1016/j.contraception.2012.04.001. PubMed PMID: 22832203.
119. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):452-6. Epub 2009/07/07. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.014. PubMed PMID: 19576623.
120. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495-502. Epub 2010/02/24. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d0c328. PubMed PMID: 20177279.
121. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1671-6. Epub 2014/12/03. doi:

- 10.1016/j.fertnstert.2014.08.031. PubMed PMID: 25439806; PubMed Central PMCID: PMC4255335.
122. Ganacharya S, Bhattoa HP, Batar I. Ectopic pregnancy among non-medicated and copper-containing intrauterine device users: a 10-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):78-82. Epub 2003/10/15. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00208-2. PubMed PMID: 14557017.
123. Dziuk PJ, Cook B. Passage of steroids through silicone rubber. *Endocrinology.* 1966;78(1):208-11. Epub 1966/01/01. doi: 10.1210/endo-78-1-208. PubMed PMID: 5948426.
124. Greenblatt RB. The physiologic effectiveness of progesterone vaginal suppositories. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14(12):1564-7. Epub 1954/12/01. doi: 10.1210/jcem-14-12-1564. PubMed PMID: 13211792.
125. Widholm O, Vartiainen E. The absorption of conjugated oestrogen and sodium oestrone sulphate from the vagina. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1974;63(3):186-90. Epub 1974/01/01. PubMed PMID: 4370430.
126. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril.* 2004;82(1):1-12. Epub 2004/07/09. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.025. PubMed PMID: 15236978.
127. Brache V, Alvarez-Sanchez F, Faundes A, Jackanicz T, Mishell DR, Jr., Lahteenmaki P. Progestin-only contraceptive rings. *Steroids.* 2000;65(10-11):687-91. Epub 2000/12/08. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00175-6. PubMed PMID: 11108877.
128. Landgren BM, Johannisson E, Masironi B, Diczfalusy E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with vaginal devices releasing levonorgestrel at a constant, near zero order rate. *Contraception.* 1982;26(6):567-85. Epub 1982/12/01. doi: 10.1016/0010-7824(82)90132-9. PubMed PMID: 6820337.
129. Jackson R, Newton JR. The in vivo release characteristics of a multi-compartment vaginal ring releasing 3-keto-desogestrel. *Contraception.* 1989;40(5):615-21. Epub 1989/11/01. doi: 10.1016/0010-7824(89)90133-9. PubMed PMID: 2612167.
130. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):233-42. Epub 2000/10/06. doi: 10.2165/00003088-200039030-00005. PubMed PMID: 11020137.
131. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 2):276-9. Epub 1999/02/13. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70718-0. PubMed PMID: 9988830.
132. Faundes A, Hardy E, Reyes C, Pastene L, Portes-Carrasco R. Acceptability of the contraceptive vaginal ring by rural and urban population in two Latin American countries. *Contraception.* 1981;24(4):393-414. Epub 1981/10/01. doi: 10.1016/0010-7824(81)90006-8. PubMed PMID: 7318435.
133. Hardy EE, Reyes Q, Gomez F, Portes-Carrasco R, Faundes A. User's perception of the contraceptive vaginal ring: a field study in Brazil and the Dominican Republic. *Stud Fam Plann.* 1983;14(11):284-90. Epub 1983/11/01. PubMed PMID: 6417842.

134. Roumen FJ, Dieben TO. Clinical acceptability of an ethylene-vinyl-acetate nonmedicated vaginal ring. *Contraception*. 1999;59(1):59-62. Epub 1999/05/26. doi: 10.1016/s0010-7824(98)00145-0. PubMed PMID: 10342086.
135. Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR, Jr., Lacarra M, Bardin CW. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 1995;51(1):39-44. Epub 1995/01/01. doi: 10.1016/0010-7824(94)00005-h. PubMed PMID: 7750283.
136. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003;67(3):187-94. Epub 2003/03/06. doi: 10.1016/s0010-7824(02)00514-0. PubMed PMID: 12618252.
137. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, Gomez MA, Gemzell-Danielsson K, Urdl W, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception*. 2006;74(6):451-7. Epub 2006/12/13. doi: 10.1016/j.contraception.2006.07.004. PubMed PMID: 17157101.
138. Diaz S, Jackanicz TM, Herreros C, Juez G, Peralta O, Miranda P, et al. Fertility regulation in nursing women: VIII. Progesterone plasma levels and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring. *Contraception*. 1985;32(6):603-22. Epub 1985/12/01. doi: 10.1016/s0010-7824(85)80005-6. PubMed PMID: 3912105.
139. Massai R, Miranda P, Valdes P, Lavin P, Zepeda A, Casado ME, et al. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception*. 1999;60(1):9-14. Epub 1999/11/05. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00057-8. PubMed PMID: 10549447.
140. Diaz S, Zepeda A, Maturana X, Reyes MV, Miranda P, Casado ME, et al. Fertility regulation in nursing women. IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception*. 1997;56(4):223-32. Epub 1997/12/31. doi: 10.1016/s0010-7824(97)00135-2. PubMed PMID: 9408703.
141. Sivin I, Diaz S, Croxatto HB, Miranda P, Shaaban M, Sayed EH, et al. Contraceptives for lactating women: a comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception*. 1997;55(4):225-32. Epub 1997/04/01. doi: 10.1016/s0010-7824(97)00008-5. PubMed PMID: 9179454.
142. Massai R, Quinteros E, Reyes MV, Caviedes R, Zepeda A, Montero JC, et al. Extended use of a progesterone-releasing vaginal ring in nursing women: a phase II clinical trial. *Contraception*. 2005;72(5):352-7. Epub 2005/10/26. doi: 10.1016/j.contraception.2005.05.004. PubMed PMID: 16246661.
143. Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril*. 2001;75(5):865-70. Epub 2001/05/04. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01689-2. PubMed PMID: 11334895.
144. Duijkers IJ, Klipping C, Verhoeven CH, Dieben TO. Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2668-73. Epub 2004/08/31. doi: 10.1093/humrep/deh493. PubMed PMID: 15333593.

145. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168-74. Epub 2005/08/17. doi: 10.1016/j.contraception.2005.03.005. PubMed PMID: 16102549.
146. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16(3):469-75. Epub 2001/03/03. doi: 10.1093/humrep/16.3.469. PubMed PMID: 11228213.
147. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):585-93. Epub 2002/09/11. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02124-5. PubMed PMID: 12220783.
148. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception*. 2005;71(3):176-82. Epub 2005/02/22. doi: 10.1016/j.contraception.2004.09.001. PubMed PMID: 15722066.
149. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2007;75(6):420-9. Epub 2007/05/24. doi: 10.1016/j.contraception.2007.01.013. PubMed PMID: 17519147.
150. Roumen FJ. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):441-51. Epub 2008/08/30. doi: 10.2147/tcrm.s1964. PubMed PMID: 18728840; PubMed Central PMCID: PMC2504064.
151. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD003552. Epub 2010/03/20. doi: 10.1002/14651858.CD003552.pub3. PubMed PMID: 20238323.
152. Walsh TL, Frezieres RG, Peacock K, Nelson AL, Clark VA, Bernstein L. Evaluation of the efficacy of a nonlatex condom: results from a randomized, controlled clinical trial. *Perspect Sex Reprod Health*. 2003;35(2):79-86. Epub 2003/05/06. PubMed PMID: 12729137.
153. Richmond V. *Lifestyles Skyn* [package insert]. Australia: Ansell Limited; 2008.
154. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Nonlatex vs. latex male condoms for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2003;68(5):319-26. Epub 2003/11/26. doi: 10.1016/j.contraception.2003.08.015. PubMed PMID: 14636934.
155. Steiner MJ, Dominik R, Rountree RW, Nanda K, Dorflinger LJ. Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):539-47. Epub 2003/03/15. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02732-1. PubMed PMID: 12636960.
156. McNamee K. The female condom. *Aust Fam Physician*. 2000;29(6):555-7. Epub 2000/06/23. PubMed PMID: 10863812.
157. Trussell J, Strickler J, Vaughan B. Contraceptive efficacy of the diaphragm, the sponge and the cervical cap. *Fam Plann Perspect*. 1993;25(3):100-5, 35. Epub 1993/05/01. PubMed PMID: 8354373.

158. Secor RM. The cervical cap. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs.* 1992;3(2):236-45. Epub 1992/01/01. PubMed PMID: 1596432.
159. Richardson BA. Nonoxynol-9 as a vaginal microbicide for prevention of sexually transmitted infections: it's time to move on. *JAMA.* 2002;287(9):1171-2. Epub 2002/03/07. doi: 10.1001/jama.287.9.1171. PubMed PMID: 11879115.
160. Wilcox AJ, Dunson DB, Weinberg CR, Trussell J, Baird DD. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception.* 2001;63(4):211-5. Epub 2001/05/30. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00191-3. PubMed PMID: 11376648.
161. Algorta J, Diaz M, de Benito R, Lefebvre M, Sicard E, Furtado M, et al. Pharmacokinetic bioequivalence, safety and acceptability of Ornibel((R)), a new polymer composition contraceptive vaginal ring (etonogestrel/ethinylestradiol 11.00/3.474 mg) compared with Nuvaring((R)) (etonogestrel/ethinylestradiol 11.7/2.7 mg). *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(6):429-38. Epub 2018/01/18. doi: 10.1080/13625187.2017.1413179. PubMed PMID: 29336615.
162. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception.* 2015;92(5):439-44. Epub 2015/08/02. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014. PubMed PMID: 26232513.
163. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception.* 2016;93(4):303-9. Epub 2015/12/29. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007. PubMed PMID: 26708301.
164. Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 mug per day. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(9):749-51. Epub 2016/03/31. doi: 10.3109/09513590.2016.1161743. PubMed PMID: 27028425.
165. Pugh ME, Hemnes AR. Development of pulmonary arterial hypertension in women: interplay of sex hormones and pulmonary vascular disease. *Womens Health (Lond).* 2010;6(2):285-96. Epub 2010/03/02. doi: 10.2217/whe.09.88. PubMed PMID: 20187732; PubMed Central PMCID: PMC2853883.
166. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(3):113-8. Epub 2006/03/23. doi: 10.5414/cpp44113. PubMed PMID: 16550733.
167. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-537. Epub 2009/08/29. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297. PubMed PMID: 19713419.

168. Healthcare. FoSaR. UK medical eligibility criteria for contraceptive use (UKMEC 2009). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2009.
169. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ*. 2001;322(7293):1024-5. Epub 2001/04/28. doi: 10.1136/bmj.322.7293.1024. PubMed PMID: 11325765; PubMed Central PMCID: PMCPMC31038.
170. Centre NCG. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing. Royal College of Physicians, National Clinical Guideline Centre London; 2012.
171. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. 2005;131(1):80-90. Epub 2005/09/22. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x. PubMed PMID: 16173967.
172. Division of Reproductive Health NCFCDP, Promotion H. US selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2013;62(5):1-60.
173. Tepper NK, Steenland MW, Marchbanks PA, Curtis KM. Laboratory screening prior to initiating contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):645-9. Epub 2012/10/09. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.009. PubMed PMID: 23040133.
174. Lee J, Jezewski MA. Attitudes toward oral contraceptive use among women of reproductive age: a systematic review. *ANS Adv Nurs Sci*. 2007;30(1):E85-103. Epub 2007/02/15. doi: 10.1097/00012272-200701000-00016. PubMed PMID: 17299278.
175. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(3).
176. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One*. 2014;9(4):e93792. Epub 2014/04/23. doi: 10.1371/journal.pone.0093792. PubMed PMID: 24751717; PubMed Central PMCID: PMCPMC3994005.
177. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013;(212):1-514. Epub 2014/01/16. PubMed PMID: 24423062; PubMed Central PMCID: PMCPMC4781074.
178. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;88(6):678-83. Epub 2013/10/05. doi: 10.1016/j.contraception.2013.08.008. PubMed PMID: 24090961.

179. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;47(4):506-13. Epub 2007/04/28. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.015. PubMed PMID: 17462781.
180. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.* 2011;60(1):85-9. Epub 2010/12/15. doi: 10.1136/gut.2010.222109. PubMed PMID: 21148580.
181. Curtin SC, Abma JC, Ventura SJ, Henshaw SK. Pregnancy rates for U.S. women continue to drop. *NCHS Data Brief.* 2013;(136):1-8. Epub 2013/12/10. PubMed PMID: 24314113.
182. Mosher WD, Jones J, Abma JC. Intended and unintended births in the United States: 1982-2010. *Natl Health Stat Report.* 2012;(55):1-28. Epub 2012/11/03. PubMed PMID: 23115878.
183. Martinez G, Copen CE, Abma JC. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2006-2010 national survey of family growth. *Vital Health Stat* 23. 2011;(31):1-35. Epub 2012/01/20. PubMed PMID: 22256688.
184. Whitaker AK, Sisco KM, Tomlinson AN, Dude AM, Martins SL. Use of the intrauterine device among adolescent and young adult women in the United States from 2002 to 2010. *J Adolesc Health.* 2013;53(3):401-6. Epub 2013/06/15. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.04.011. PubMed PMID: 23763968.
185. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee on Adolescent Health Care, Long-Acting Reversible Contraception Working Group, Committee opinion no. 539: adolescents and longacting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstetrics & Gynecology.* 2012;120(4):983-8.
186. Blythe MJ, Diaz A, Adolescence AAoPCo. Contraception and adolescents. *Pediatrics.* 2007;120(5):1135.
187. Kirby DB, Laris BA, Rolleri LA. Sex and HIV education programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world. *J Adolesc Health.* 2007;40(3):206-17. Epub 2007/02/27. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.11.143. PubMed PMID: 17321420.
188. Cameron S. Postabortal and postpartum contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(6):871-80. Epub 2014/06/22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.05.007. PubMed PMID: 24951405.
189. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ.* 2003;327(7410):313. Epub 2003/08/09. doi: 10.1136/bmj.327.7410.313. PubMed PMID: 12907483; PubMed Central PMCID: PMC169644.
190. Doll R, Crombie D, Duncan A, Hill A, Inman W, Vessey M. Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives. *Br Med J.* 1967;2:355.
191. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J.* 1970;2(5703):203-9. Epub 1970/04/25. doi: 10.1136/bmj.2.5703.203. PubMed PMID: 5443406; PubMed Central PMCID: PMC1700093.

192. Teal SB. Postpartum contraception: optimizing interpregnancy intervals. *Contraception*. 2014;89(6):487-8. Epub 2014/05/13. doi: 10.1016/j.contraception.2014.04.013. PubMed PMID: 24815100.
193. Zapata LB, Murtaza S, Whiteman MK, Jamieson DJ, Robbins CL, Marchbanks PA, et al. Contraceptive counseling and postpartum contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):171 e1-8. Epub 2014/08/06. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.059. PubMed PMID: 25093946; PubMed Central PMCID: PMC4470255.
194. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706. Epub 2005/11/17. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006. PubMed PMID: 16287790.
195. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-7. Epub 2008/02/06. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x. PubMed PMID: 18248600.
196. Shikary ZK, Betrabet SS, Patel ZM, Patel S, Joshi JV, Toddywala VS, et al. ICMR task force study on hormonal contraception. Transfer of levonorgestrel (LNG) administered through different drug delivery systems from the maternal circulation into the newborn infant's circulation via breast milk. *Contraception*. 1987;35(5):477-86. Epub 1987/05/01. doi: 10.1016/0010-7824(87)90084-9. PubMed PMID: 3113823.
197. Speroff L, Mishell DR, Jr. The postpartum visit: it's time for a change in order to optimally initiate contraception. *Contraception*. 2008;78(2):90-8. Epub 2008/08/02. doi: 10.1016/j.contraception.2008.04.005. PubMed PMID: 18672108.
198. Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG. Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives. *Contraception*. 1986;34(5):443-57. Epub 1986/11/01. doi: 10.1016/0010-7824(86)90054-5. PubMed PMID: 3816229.
199. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. 1996;23(2):137-45. Epub 1996/03/01. doi: 10.1016/0378-5122(95)00985-x. PubMed PMID: 8735352.
200. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4(4):267-72. Epub 2002/01/05. PubMed PMID: 11770182.
201. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, Pruthi S, Casey PM. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(1):3-10. Epub 2014/04/30. doi: 10.1089/jwh.2013.4544. PubMed PMID: 24773233.
202. Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM, Rodriguez G, O'Connor KA, Holman DJ, et al. The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril*. 2006;86(3):619-24. Epub 2006/08/08. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.045. PubMed PMID: 16889776.
203. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas*. 2013;76(3):235-42. Epub 2013/08/13. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.009. PubMed PMID: 23932427.

204. Leridon H. A new estimate of permanent sterility by age: sterility defined as the inability to conceive. *Popul Stud (Camb)*. 2008;62(1):15-24. Epub 2008/02/19. doi: 10.1080/00324720701804207. PubMed PMID: 18278670.
205. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1986;41(11):726-42. Epub 1986/11/01. doi: 10.1097/00006254-198611000-00024. PubMed PMID: 2950347.
206. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):727-33. Epub 2004/10/02. doi: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be. PubMed PMID: 15458893.
207. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):332-7. Epub 2006/02/16. doi: 10.1001/archinte.166.3.332. PubMed PMID: 16476874.
208. Practice CoG. ACOG Committee Opinion No. 375: Brand versus generic oral contraceptives. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2 Pt 1):447.
209. Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD003553. Epub 2011/11/11. doi: 10.1002/14651858.CD003553.pub3. PubMed PMID: 22071807; PubMed Central PMCID: PMCPMC7154342.
210. Sober SP, Schreiber CA. Controversies in family planning: are all oral contraceptive formulations created equal? *Contraception*. 2011;83(5):394-6. Epub 2011/04/12. doi: 10.1016/j.contraception.2010.10.007. PubMed PMID: 21477679.
211. Tyrer L. Introduction of the pill and its impact. *Contraception*. 1999;59(1 Suppl):11S-6S. Epub 1999/05/26. doi: 10.1016/s0010-7824(98)00131-0. PubMed PMID: 10342090.
212. Coutinho EM. To bleed or not to bleed, that is the question. *Contraception*. 2007;76(4):263-6. Epub 2007/09/29. doi: 10.1016/j.contraception.2007.06.004. PubMed PMID: 17900434.
213. den Tonkelaar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception*. 1999;59(6):357-62. Epub 1999/10/13. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00043-8. PubMed PMID: 10518229.
214. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):905-11. Epub 2009/02/12. doi: 10.2147/tcrm.s2143. PubMed PMID: 19209272; PubMed Central PMCID: PMCPMC2621397.
215. Hitchcock CL, Prior JC. Evidence about extending the duration of oral contraceptive use to suppress menstruation. *Womens Health Issues*. 2004;14(6):201-11. Epub 2004/12/14. doi: 10.1016/j.whi.2004.08.005. PubMed PMID: 15589770.
216. Brahmi D, Curtis KM. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs)? A systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):524-38. Epub 2012/11/17. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.010. PubMed PMID: 23153903.

217. Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006260. Epub 2012/12/14. doi: 10.1002/14651858.CD006260.pub3. PubMed PMID: 23235628; PubMed Central PMCID: PMC6956679.
218. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus > 20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(8).
219. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003987. Epub 2014/01/31. doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub5. PubMed PMID: 24477630.
220. Zapata LB, Steenland MW, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception.* 2013;87(5):685-700. Epub 2012/10/23. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.035. PubMed PMID: 23083527; PubMed Central PMCID: PMC4322904.
221. Baerwald AR, Olatunbosun OA, Pierson RA. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception.* 2004;70(5):371-7. Epub 2004/10/27. doi: 10.1016/j.contraception.2004.05.006. PubMed PMID: 15504375.
222. Rahimi R, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(6):691-708. Epub 2012/05/23. doi: 10.1517/17425255.2012.680886. PubMed PMID: 22606944.
223. Robertson P, Jr., Hellriegel ET, Arora S, Nelson M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):46-56. Epub 2002/02/02. doi: 10.1067/mcp.2002.121217. PubMed PMID: 11823757.
224. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:890160. Epub 2012/08/29. doi: 10.1155/2012/890160. PubMed PMID: 22927715; PubMed Central PMCID: PMC3426212.
225. Archer JS, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(6):917-23. Epub 2002/06/14. doi: 10.1067/mjd.2002.120448. PubMed PMID: 12063491.
226. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML, Council on Scientific Affairs AMA. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):853-60. Epub 2001/11/13. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01532-0. PubMed PMID: 11704183.
227. Koopmans PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):865-71. Epub 2012/05/04. doi: 10.1002/pds.3267. PubMed PMID: 22553004.
228. Castano PM, Bynum JY, Andres R, Lara M, Westhoff C. Effect of daily text messages on oral contraceptive continuation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):14-20. Epub 2011/12/07. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823d4167. PubMed PMID: 22143257.
229. Halpern V, Lopez LM, Grimes DA, Stockton LL, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2013;(10):CD004317. Epub 2013/10/29. doi: 10.1002/14651858.CD004317.pub4. PubMed PMID: 24163097.
230. Gal N, Zite N, Wallace L. A Systematic Review of Smartphone Oral Contraceptive Reminder Applications. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123:9S. doi: 10.1097/01.AOG.0000447252.46443.3c. PubMed PMID: 00006250-201405001-00016.
231. Steenland MW, Rodriguez MI, Marchbanks PA, Curtis KM. How does the number of oral contraceptive pill packs dispensed or prescribed affect continuation and other measures of consistent and correct use? A systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):605-10. Epub 2012/10/09. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.004. PubMed PMID: 23040121.
232. Archer DF, Cullins V, Creasy GW, Fisher AC. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception*. 2004;69(3):189-95. Epub 2004/02/19. doi: 10.1016/j.contraception.2003.10.006. PubMed PMID: 14969665.
233. De Zarate TM-A-O, Díaz-Martín T, Martínez-Astorquiza-Corral T. Evaluation of factors associated with noncompliance in users of combined hormonal contraceptive methods: a cross-sectional study: results from the MIA study. *BMC women's health*. 2013;13(1):38.
234. Ellertson C, Trussell J, Stewart F, Koenig J, Raymond EG, Shochet T. Emergency contraception. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):323-30. Epub 2001/12/01. doi: 10.1055/s-2001-18640. PubMed PMID: 11727174.
235. Cleland J, Bernstein S, Ezeh A, Faundes A, Glasier A, Innis J. Family planning: the unfinished agenda. *The Lancet*. 2006;368(9549):1810-27.
236. Ahmed S, Choi Y, Rimon JG, Alzouma S, Gichangi P, Guiella G, et al. Trends in contraceptive prevalence rates in sub-Saharan Africa since the 2012 London Summit on Family Planning: results from repeated cross-sectional surveys. *The Lancet Global Health*. 2019;7(7):e904-e11.
237. Solanke BL. Factors influencing contraceptive use and non-use among women of advanced reproductive age in Nigeria. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2017;36(1):1.
238. Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, Cabral HJ, Al-Shafei MA, Wallenburg HC. Effect of high parity on occurrence of anemia in pregnancy: a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011;11(1):7.
239. Araneta MRG, Barrett-Connor E. Grand multiparity is associated with type 2 diabetes in Filipino American women, independent of visceral fat and adiponectin. *Diabetes care*. 2010;33(2):385-9.
240. Lahti M, Eriksson JG, Heinonen K, Kajantie E, Lahti J, Wahlbeck K, et al. Maternal grand multiparity and the risk of severe mental disorders in adult offspring. *PloS one*. 2014;9(12).
241. Teguate I, Maiga AW, Leppert PC. Maternal and neonatal outcomes of grand multiparas over two decades in Mali. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(5):580-6.
242. Roman H, Robillard P-Y, Verspyck E, Hulsey TC, Marpeau L, Barau G. Obstetric and neonatal outcomes in grand multiparity. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(6):1294-9.

243. Onwujekwe OE, Ogbonna C, Uguru N, Uzochukwu BS, Lawson A, Ndyanabangi B. Increasing access to modern contraceptives: the potential role of community solidarity through altruistic contributions. *International journal for equity in health*. 2012;11(1):34.
244. Teye JK. Modern contraceptive use among women in the Asuogyaman district of Ghana: is reliability more important than health concerns? *African journal of reproductive health*. 2013;17(2):58-71.
245. Asekun-Olarinmoye E, Adebimpe W, Bamidele J, Odu O, Asekun-Olarinmoye I, Ojofeitimi E. Barriers to use of modern contraceptives among women in an inner city area of Osogbo metropolis, Osun state, Nigeria. *International journal of women's health*. 2013;5:647.
246. Bbaale E, Mpuga P. Female education, contraceptive use, and fertility: evidence from Uganda. *Consilience*. 2011;(6):20-47.
247. Doctor HV, Phillips JF, Sakeah E. The Influence of Changes in Women's Religious Affiliation on Contraceptive Use and Fertility Among the Kassena-Nankana of Northern Ghana. *Studies in family planning*. 2009;40(2):113-22.
248. Keele JJ, Forste R, Flake DF. Hearing native voices: contraceptive use in Matemwe Village, East Africa. *African Journal of Reproductive Health*. 2005:32-41.
249. Audu B, El-Nafaty A, Bako B, Melah G, Mairiga A, Kullima A. Attitude of Nigerian women to contraceptive use by men. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;28(6):621-5.
250. Underwood C. Islamic precepts and family planning: The perceptions of Jordanian religious leaders and their constituents. *International Family Planning Perspectives*. 2000:110-36.
251. Onwuzurike B, Uzochukwu B. Knowledge, attitude and practice of family planning amongst women in a high density low-income urban of Enugu, Nigeria. *African journal of reproductive health*. 2001;5(2):83-9.
252. Peer N, Morojele N, London L. Factors associated with contraceptive use in a rural area in Western Cape Province. *South African Medical Journal*. 2013;103(6):406-12.
253. Beekle A, McCabe C. Awareness and determinants of family planning practice in Jimma, Ethiopia. *International Nursing Review*. 2006;53(4):269-76.
254. Ogunjuyigbe PO, Ojofeitimi EO, Liasu A. Spousal communication, changes in partner attitude, and contraceptive use among the Yorubas of Southwest Nigeria. *Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*. 2009;34(2):112.
255. Ijadunola MY, Abiona TC, Ijadunola KT, Afolabi OT, Esimai OA, OlaOlorun FM. Male involvement in family planning decision making in Ile-Ife, Osun State, Nigeria. *African journal of reproductive health*. 2010;14(4).
256. Nwachukwu I, Obasi O. Use of modern birth control methods among rural communities in Imo State, Nigeria. *African Journal of Reproductive Health*. 2008;12(1):101-8.
257. Iklaki FWACS C. Spousal communication in contraceptive decisions among antenatal patients in Calabar, South Eastern Nigeria. *Nigerian Journal of Medicine*. 2005;14(0):4.

258. Belete N, Zemene A, Hagos H, Yekoye A. Prevalence and factors associated with modern contraceptive discontinuation among reproductive age group women, a community based cross-sectional study in Humera town, northern Ethiopia. *BMC women's health*. 2018;18(1):1-8.
259. Bekele T, Gebremariam A, Tura P. Factors associated with contraceptive discontinuation in Agarfa district, Bale zone, South east Ethiopia. *Epidemiology (sunnyvale)*. 2015;5(179):10.4172.
260. Thobani R, Saleem Jessani IA, Reza S, Sami N, Rozi S, Abrejo F, et al. Factors associated with the discontinuation of modern methods of contraception in the low income areas of Sukh Initiative Karachi: A community-based case control study. *PloS one*. 2019;14(7).
261. Cotten N, Stanback J, Maidouka H, Taylor-Thomas JT, Turk T. Early discontinuation of contraceptive use in Niger and the Gambia. *International Family Planning Perspectives*. 1992:145-9.
262. Vitzthum VJ, Ringheim K. Hormonal Contraception and Physiology: A Research-based Theory of Discontinuation Due to Side Effects. *Studies in family planning*. 2005;36(1):13-32.
263. AFJ DA. Contrôle de la qualité des contraceptifs oraux au Sénégal.: Université Cheick Anta-Diop Dakar Sénégal. ; 2002.

ANNEXES

9 ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DOUCOURE

Prénoms : Wonthy

Nationalité : Malienne

Année universitaire : 2019-2020

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Gynécologie, Santé publique, Santé de la Reproduction

Adresse email : wonthy.d@yahoo.com

Titre de la thèse : Pratique de la contraception dans la commune rurale de Diafounou Tambacara dans la région de Kayes au Mali

Résumé

Il s'agit d'une étude transversale sur l'utilisation de la contraception dans le village de Tambacara. La population d'étude était des femmes de 12-50 ans. Les variables déterminées étaient l'âge, la profession, le statut matrimonial, la religion, l'interruption de la contraception, les raisons d'interruption, les facteurs de non-utilisation, les effets secondaires.

Nous avons recensé deux (02) pilules contraceptives : le Microgynon (lévonorgestrel + éthinylestradiol) et le PilplanD (norgestrel + éthinylestradiol) qui sont des oestroprogestatifs. Au total nous avons inclus 329 femmes dans cette étude la moitié des femmes avaient un âge inférieur à 24 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 16 à 20 ans (29,5 %). La majorité des femmes de cette étude étaient : mariées (85,4%), ménagères (69,6%), de confession musulmane (99,7%) et n'avaient jamais fréquenté l'école dans 63,5% des cas. La prévalence de la contraception orale était de 22,4% avec un fort taux d'interruption d'utilisation de méthodes contraceptives. Les principaux facteurs favorisant sa non-utilisation étaient l'analphabétisme, la fréquentation d'une école coranique et la nulliparité, tandis que les principales raisons de l'interruption étaient le désir de concevoir et les effets secondaires.

Cette étude confirme la faible utilisation des contraceptifs au Mali particulièrement dans le milieu rural.

Mots clés : contraception, prévalence contraceptive, pratique, interruption, Tambacara.

DATA SHEET

Name: DOUCOURE

First names: Wonthy

Nationality: Malian

Academic year: 2019-2020

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and dentistry

Area of interest: Gynecology, Public health, Reproductive health

Email address: wonthy.d@yahoo.com

Title of the thesis: Practice of contraception in the rural commune of Diafounou
Tambacara in the Kayes region of Mali

Summary

This was a cross-sectional study evaluating the use of contraception in Tambacara village. The study population was constituted of women aged 12 to 50 years. The variables determined were contraceptive methods, age, occupation, marital status, religion, contraceptive interruption, reasons for interruption, factors for non-use, side effects.

We have identified two (02) contraceptive pills: Microgynon (levonorgestrel + ethinylestradiol) and PilplanD (norgestrel +ethinylestradiol) which are estrogen-progestogens. In total 329 women were included in this study, half of them were under 24 years old. The most represented age group was 16 to 20 (29.5%) years. The majority of the study population were married (85.4%), housewives (69.6%), Muslim (99.7%) women who had never attended school in 63.5% of cases. The prevalence of oral contraception was 22.4% with a high rate of discontinuation of contraceptive use. The main factors contributing to its non-use were illiteracy, attending a Koranic school and nulliparity, while the main reasons for stopping were the desire to conceive and the side effects.

This study confirmed the low use of contraceptive in Mali particularly in rural area.

Keywords: contraception, contraceptive prevalence, practice, interruption, Tambacara.

QUESTIONNAIRE

QUESTION -1 : date /...../...../...../

QUESTION-2 : lieu ou service

1- Domicile 2- CSCOM

PREMIERE PARTIE INFORMATION SUR LA PATIENTE

QUESTION-3 : Numéro de la fiche /...../

QUESTION-4 : Age /...../ ans

QUESTION-5 : situation matrimoniale :

1- Mariée 2- Célibataire 3- Divorcée 4- Veuve

QUESTION-6 : religion

1- Islam 2- christianisme 3- Autres

QUESTION-7 : profession

1- Elève 2- Fonctionnaire 3- Commerçantes /vendeuses
4- Menageres 5- Traiteuses/coiffeuses 6- Autres

QUESTION-8 : si autres, préciser.....

QUESTION-9 : Niveau d'instruction

1- Non scolarisée 2- Ecole coranique 3- Primaire
4- Secondaire 5- Supérieur

QUESTION-10: GESTITE

QUESTION-11 : PARITE

QUESTION-12 : antécédents d'IVG

1- oui 2- non

QUESTION-13 : allaitement

1- oui 2- non

QUESTION-14 : espace inter génésique en mois

DEUXIEME PARTIE INFORMATION SUR LES CONTRACEPTIFS UTILISES

QUESTION-15 : utilise un contraceptif ?

1-oui 2- non

QUESTION-16 : si oui préciser le type

1- contraception régulière 2- contraception d'urgence

QUESTION-17 : si contraception régulière préciser le type :

QUESTION-17.1 : pilule

1- oui 2- non

QUESTION-17.1.1: si pilule préciser,.....

1- Adepal 2- Microgynon 3- Microlite 4- Minidril
5- Stediril 6- Microval 7- Pilplan D 8- Ovrette 9- Autres

QUESTION-17.2 : Sterilet ou DIU

1- Oui 2- Non

QUESTION-17.2.1 : si sterilet ou DIU préciser,.....

1- Cooper Tcu 380 2- Mirena 3- Autres

QUESTION-17.3 : Implants

1- Oui 2- Non

QUESTION-17.3.1 : si implants préciser,

1- Implanon 2-Jadelle 3- Norplant 4- Autres

QUESTION-17.4 : Injectable

1- Oui 2- Non

QUESTION-17.4.1 : si injectable préciser,.....

1- Depo provera 2- Noristerat 3- Autres

QUESTION-17.5 : Spermicides

1- Oui 2- Non

QUESTION-17.5.1 : si spermicides préciser,.....

1- Pharmatex 2- Autres

QUESTION-17.6 : Autres préciser,.....

QUESTION-18 : si contraception d'urgence préciser le type,.....

1- Norlevo 2- Levo BD 3- Vikela 4- Norvel 72
5- Protec-pil 6- ellaone 7- Autres

QUESTION-19 : Durée d'utilisation (en mois)

QUESTION-20 : Antécédent d'interruption

1- Oui 2- Non

QUESTION-21 : si Oui, préciser après combien de temps d'utilisation (en mois)

QUESTION-22 : si Oui préciser la ou les raison (s)

QUESTION-22.1 : Besoin de conception

1- Oui 2- Non

QUESTION -22.2 : Effets secondaires gênants

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.2.1 : si effets secondaires gênants préciser les effets et le type de pilule

.....

Pourriez-vous nous donner le reste de la plaquette s'il s'agit d'une pilule

QUESTION-22.2.2 : Autres raisons

QUESTION-22.3: Affections non liées à la contraception

1-Oui 2- Non

QUESTION-22.4: échec de la méthode

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.5: méthode non disponible

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.6: couts élevées

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.7: contraintes d'utilisation

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.8: Allaitement

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.9: Pression du conjoint

1- Oui 2- Non

QUESTION-22.10: autres.....

QUESTION-23 : Perception des femmes sur la contraception.

.....

QUESTION-24: Information sur le contraceptif prescrit dans le CSCOM

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !