



Santé
Canada Health
Canada

Contraceptifs oraux

Contraceptifs oraux, rapport 1994

**Rapport du
Comité consultatif spécial sur la physiologie
de la reproduction
présenté à la Direction des médicaments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada**

Les opinions exprimées dans la présente publication sont celles du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction et ne sont pas nécessairement endossées par Santé Canada.

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES

- ...Vous voulez savoir comment mettre sur le marché un nouveau médicament?
- ...Vous aimeriez connaître les exigences en matière
d'étiquetage des médicaments?
- ...Vous souhaitez obtenir de l'information sur le
processus d'approbation des médicaments?
- ...Vous voulez savoir quels sont les médicaments les plus nouveaux sur le marché?

Pour obtenir tous ces renseignements et pour en connaître
davantage sur la **Direction des médicaments**,
communiquez par télécopieur au (613) 941-0825.
Nous nous ferons un plaisir de vous faire parvenir une
copie gratuite du guide d'accès
au RÉSEAU D'INFORMATION SUR LA SANTÉ.



Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction

Président

D^r Robert F. Casper, Toronto (Ontario)

Vice-présidente

D^r Mariette Morin-Gonthier, Montréal (Québec)

D^r Marilynne Bell, Halifax (Nouvelle-Écosse)

D^r Cedric J. Carter, Vancouver (Colombie-Britannique)

D^r Lindsay Edouard, Saskatoon (Saskatchewan)

D^r Yves Lefebvre, Montréal (Québec)

D^r André Lemay, Québec (Québec)

D^r Nadia Z. Mikhael, Ottawa (Ontario)

D^r T.M. Roulston, Winnipeg (Manitoba) (décédé, juin 1994)

D^r A. Albert Yuzpe, London (Ontario)

Secrétaire administratif

D^r André-Marie Leroux, Direction générale de la protection de la santé

Remerciements

Nous avons beaucoup apprécié la participation des experts suivants : le D^r Anne Marie Whelan et Neil MacKinnon, pour la rédaction de la section sur les contraceptifs oraux et les interactions médicamenteuses; le D^r Marie Elizabeth Osborne, pour sa collaboration à la rédaction de la section sur les contraceptifs oraux et les infections; le D^r Henri Bélanger, le D^r Carl E. Boyd (ancien secrétaire administratif du Comité) et le D^r Peter Grosser (rédacteur); Terry Chernis (bibliothécaire) et Adèle Boulais-Thomas (secrétaire).

Table des matières

1.	Introduction	7
2.	Méthodes contraceptives hormonales	8
	Contraceptifs oraux combinés	8
	Contraceptifs oraux séquentiels	9
	Progestatifs à faible dose en continu (minipilule)	9
	Contraceptifs oraux biphasiques et triphasiques	9
	Progestatifs injectables	10
	Implants sous-cutanés	11
3.	Méthodes contraceptives non hormonales	13
	Efficacité	13
	Douches vaginales post-coïtales	14
	Contenance périodique et méthodes naturelles	14
	Coït interrompu	14
	Spermicides	15
	Méthodes de barrière féminines	15
	Méthodes de barrière masculines	17
	Dispositifs contraceptifs intra-utérins (DIU)	17
4.	Contraception post-coïtale	20
5.	Sélection des utilisatrices	23
6.	Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux	25
	Effets sur les menstruations	25
	Effets liés à l'inhibition de l'ovulation	25
	Effets sur d'autres organes des voies reproductrices	25
	Effets sur les glandes mammaires	25
7.	Choix du contraceptif oral	27
8.	Problèmes particuliers associés à la contraception	29
	Contraception chez les adolescentes	29
	Contraception chez les femmes de plus de 35 ans	29
	Les contraceptifs oraux et le tabagisme	30
	Retour à la contraception orale après un accouchement ou un avortement	31
	Les contraceptifs oraux et les interactions médicamenteuses	32

9.	Complications liées à l'utilisation des contraceptifs oraux	41
	Effets des contraceptifs oraux sur l'appareil cardio-vasculaire . . .	41
	Effets des contraceptifs oraux sur la carcinogenèse	44
	Effets des contraceptifs oraux sur la grossesse et les anomalies foetales	50
	Effets des contraceptifs oraux sur le système endocrinien	52
	Effets des contraceptifs oraux sur les infections	59
	Effets oculaires des contraceptifs oraux	63
	Effets des contraceptifs oraux sur la migraine	64
	Effets des contraceptifs oraux sur la dépression	66
	Changements métaboliques et modification des résultats aux épreuves de laboratoire liés aux contraceptifs oraux	67
10.	Le syndrome prémenstruel et les contraceptifs oraux	79
	Annexe :	
	Méthodes d'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables des contraceptifs oraux	82
	Directives de la Direction des médicaments	
	Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif	85
	Notice d'emballage à l'intention des utilisatrices de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle)	97
	Brochure d'informations additionnelles à l'intention des futures utilisatrices de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle)	107

1. Introduction

Les contraceptifs oraux demeurent la forme la plus populaire de contraception chez les femmes de moins de 30 ans. Santé Canada distribue de l'information sur les contraceptifs oraux aux professionnels de la santé canadiens depuis 1970. Le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction a rédigé des rapports importants à l'intention de la Direction générale de la protection de la santé en 1970, en 1975 et en 1985. Dans le passé, ces rapports portaient principalement sur les risques des contraceptifs oraux et étaient motivés par les poursuites judiciaires concernant des contraceptifs oraux au Canada. Dans son rapport de 1985, le Comité recommandait de réduire la dose d'œstrogènes à 35 µg ou moins et, depuis 1985, on prescrit dans la très grande majorité des cas des contraceptifs oraux à faible dose, soit entre 30 et 35 µg d'éthinylœstradiol. Les données recueillies jusqu'à maintenant indiquent que ces nouveaux contraceptifs oraux à faible dose ont permis de réduire les effets nocifs. Le présent rapport témoigne de l'innocuité des contraceptifs oraux modernes. L'accent mis dorénavant sur l'innocuité s'est traduit par l'élimination de la limite d'âge supérieure pour l'utilisation des contraceptifs oraux chez les non-fumeuses en bonne santé et par l'addition à ce document d'un chapitre (chapitre 6) sur les avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux.

C'est la première fois que, dans le cadre de la rédaction de ce rapport, des sociétés médicales à l'échelle nationale, des associations médicales provinciales, des entreprises pharmaceutiques, des groupes de planning des naissances et des médecins ayant exprimé leur intérêt pour la contraception sont appelés à se prononcer sur une ébauche des directives destinées aux médecins et aux utilisatrices. Le Comité a grandement apprécié les recommandations reçues de ces différentes sources et les a incorporées au rapport dans la mesure du possible. Par conséquent, le rapport final s'inspire non seulement des opinions des membres du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction adressées à la Direction générale de la protection de la santé, mais également des opinions du plus grand nombre possible de personnes intéressées au pays.

Trois nouvelles recommandations du Comité intégrées au présent rapport sont les suivantes : 1) insister sur l'utilisation du condom en latex avec les contraceptifs oraux pour prévenir les maladies transmises sexuellement, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 2) accepter l'utilisation des contraceptifs oraux après l'âge de 35 ans pour les femmes non fumeuses en bonne santé et 3) reformuler la notice d'emballage destinée aux utilisatrices dans un langage plus accessible.

Les membres du Comité consultatif spécial estiment que le présent rapport constituera une mine d'informations nouvelles pour les professionnels de la santé au pays et qu'il sera abondamment consulté.

2. Méthodes contraceptives hormonales

Il est bien établi que les contraceptifs oraux à base d'œstrogènes et de progestatifs agissent sur l'hypothalamus, l'hypophyse et la fonction ovarienne. Ils peuvent également modifier plusieurs autres fonctions physiologiques. Bien que les mécanismes d'action exacts soient mal connus, on s'accorde à dire que l'inhibition du «pic pré-ovulatoire» de l'hormone lutéinisante (LH) est un facteur constamment observé. Les contraceptifs oraux peuvent exercer leur effet contraceptif d'au moins quatre façons :

- inhibition de l'ovulation;
- modification de l'endomètre rendant la nidation impossible;
- modification des propriétés physiques et chimiques de la glaire cervicale, qui devient impénétrable aux spermatozoïdes; et
- modifications subtiles de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien avec altération possible de la fonction du corps jaune. La composition des stéroïdes indique assez souvent une absence ou une insuffisance d'activité lutéale ou une diminution importante et graduelle de plusieurs indices de la fonction lutéale.

Aucun de ces facteurs à lui seul n'est probablement responsable de l'effet anticonceptionnel important d'un contraceptif oral. Tous ces facteurs peuvent jouer un rôle dans l'obtention d'une contraception efficace.

Les contraceptifs oraux ont été conçus pour empêcher les grossesses non désirées. Les contraceptifs oraux de première génération renfermaient les progestatifs noréthynodrel ou noréthindrone. Leur efficacité était liée à la suppression de l'ovulation, résultat attribué principalement à ces progestatifs. Afin de réduire les coûts et les effets nocifs, les chercheurs et les fabricants ont réduit les teneurs en progestatifs. Les études de Eckstein et coll.¹ et de Mears² ont indiqué qu'avec l'utilisation de 2,5 mg de noréthynodrel et de 36 µg de mestranol, l'efficacité contraceptive passait de 100 à 71 p. 100. Ces résultats soulignaient que la suppression de l'ovulation est liée non seulement à la dose du progestatif, mais également à celle de l'œstrogène et aux proportions d'œstrogène et de progestatif. Eckstein a laissé entendre que la concentration d'œstrogène devient critique lorsqu'on diminue la dose de noréthynodrel; une trop grande réduction de la dose d'œstrogène diminue l'efficacité contraceptive de ces préparations.

Contraceptifs oraux combinés

Une nouvelle génération de contraceptifs combinés renfermant une dose moins élevée de progestatif et une concentration plus élevée d'œstrogène a été approuvée à la suite d'études cliniques poussées. Les nouveaux produits combinés renfermant un œstrogène, soit de l'éthinylœstradiol ou du mestranol, et un progestatif (noréthindrone, acétate de noréthindrone, noréthynodrel, diacétate

d'éthinodiol, dl-norgestrel, lévonorgestrel, norgestimate ou désogestrel) se sont révélés efficaces à 100 p. 100 lorsqu'ils étaient pris conformément au mode d'emploi, même à une dose de 30 à 35 µg d'œstrogène. Étant donné que les phénomènes thromboemboliques semblent liés le plus souvent à des doses d'œstrogène de plus de 50 µg par jour, on s'accorde actuellement à dire que des doses journalières de 30 à 35 µg d'un œstrogène approprié sont des doses optimales en ce qui a trait à l'efficacité contraceptive, à l'observance du traitement, et au risque réduit d'accidents thromboemboliques et d'autres effets secondaires liés à la prise d'œstrogènes.

Contraceptifs oraux séquentiels

Les contraceptifs oraux séquentiels ont été mis sur le marché pendant une courte période. Ils faisaient appel à l'effet de suppression de l'ovulation d'un œstrogène en association avec un progestatif ajouté dans la dernière partie du cycle, principalement pour régulariser le cycle. Le principal inconvénient de ces préparations était que leur efficacité dépendait d'une dose plus élevée d'œstrogène. Et même alors, elles étaient moins efficaces que les préparations combinées, mais plus efficaces que les autres méthodes contraceptives (méthodes contraceptives non hormonales). En 1976, les contraceptifs oraux séquentiels ont été retirés du marché au Canada en raison de la possibilité que l'une de ces préparations prédispose au développement d'un cancer de l'endomètre.

Progestatifs à faible dose en continu (minipilule)

Les contraceptifs oraux ne renfermant qu'un progestatif (minipilules) ont été mis sur le marché au début des années 1970. L'élimination de l'œstrogène modifiait, en partie, le mode d'action de ces préparations et en réduisait ainsi l'efficacité. Le taux de grossesse varie beaucoup d'un composé à l'autre parmi les composés étudiés. Dans le cas des produits disponibles au Canada, à base de noréthindrone, le taux de grossesse est d'environ 1,0 à 2,0 pour 100 années-femmes. Ce type de composé est indiqué surtout pour une population limitée de femmes chez qui l'utilisation d'œstrogène ou d'une dose plus élevée de progestatif est peu souhaitable. Certains ont recommandé ces préparations pour les mères qui allaitent (voir la section sur le retour à la contraception orale après un accouchement ou un avortement). Le plus grand problème lié à l'utilisation de progestatifs à faible dose en continu est le taux élevé d'irrégularité du cycle, qui se traduit par des saignements imprévisibles. La possibilité d'une pathologie utérine (organique) non décelée pourrait faire envisager sérieusement le retrait de cette médication dans les cas où les saignements irréguliers persistent.

Contraceptifs oraux biphasiques et triphasiques

L'étape suivante dans la mise au point des contraceptifs oraux a été l'introduction des formulations combinées biphasiques et triphasiques. Dans les formulations biphasiques, la dose d'œstrogène reste constante et celle du progestatif augmente

dans la dernière partie du cycle. Dans les formulations triphasiques, on varie la dose de progestatif (dérivés stéroïdiens C19) à trois paliers différents du cycle. Dans certaines préparations, on augmente légèrement la dose d'œstrogène à mi-cycle, puis on la réduit dans la dernière partie du cycle. Ces modifications des proportions d'œstrogène et de progestatif se traduisent par un faible taux de saignements intermenstruels, par une bonne tolérance et par un niveau élevé d'efficacité. En réduisant au minimum l'apport total de progestatif, on peut théoriquement réduire au minimum les modifications du métabolisme des glucides et des lipides ainsi que d'autres effets secondaires liés aux progestatifs.

Progestatifs injectables

Aucun progestatif injectable à action prolongée n'est approuvé à des fins de contraception au Canada, mais quelques-uns sont approuvés dans de nombreux autres pays.

L'acétate de médroxyprogestérone pour injection intra-musculaire (AMPI) (un progestatif C21) est un exemple de progestatif injectable³⁻⁶. Les femmes chez qui les œstrogènes (comme ceux présents dans les contraceptifs oraux) sont contre-indiqués mais qui désirent une méthode contraceptive très efficace peuvent envisager d'utiliser ces contraceptifs dépourvus d'activités œstrogène et androgène. Le taux de mortalité calculé pour l'AMPI est inférieur à celui calculé pour les dispositifs intra-utérins, les contraceptifs oraux ou l'accouchement. Cette méthode exige une injection aux trois mois, ce qui permet un contact étroit avec les professionnels de la santé, et réduit le flot menstruel, la tension prémenstruelle, les crampes, le gonflement abdominal et l'anémie ferriprive. Les taux de grossesse se comparent à ceux signalés pour les contraceptifs oraux, soit entre 0,0 et 1,2 pour 100 années-femmes, à des doses de 150 mg d'AMPI intra-musculaire aux 90 jours.

Toutefois, des effets secondaires plus fréquents, comme les troubles menstruels (pertes sanguines irrégulières et «spotting»), le gain de poids, les céphalées et un retard à redevenir féconde, peuvent rendre l'AMPI moins souhaitable pour certaines femmes⁷.

On s'est également interrogé sur une augmentation possible du risque de cancer du sein après une brève utilisation de l'AMPI⁸. En outre, l'utilisation d'AMPI à long terme a été associée à une diminution significative de la densité osseuse au niveau de la colonne lombaire et du col du fémur, et pourrait être considérée comme un facteur de risque potentiel d'ostéoporose⁹. C'est à la lumière de ces risques que Santé Canada a décidé de refuser la demande d'utilisation de ce composé comme agent contraceptif.

En dépit des inconvénients susmentionnés, le Comité est d'avis que dans certaines situations cliniques, les avantages de l'acétate de médroxyprogestérone injectable pourraient surpasser les risques éventuels. L'AMPI pourrait être utile chez les femmes :

- à risque d'accidents cardiovasculaires, en dépit de l'âge et de l'usage du tabac;

- qui ont connu des échecs répétés par suite d'une piètre observance d'autres méthodes;
- pour qui une aménorrhée soulagerait les graves manifestations du syndrome prémenstruel ou la dysménorrhée due à une endométriose.

Implants sous-cutanés

On a récemment introduit au Canada un système d'implant contraceptif sous-cutané (Norplant®). Ces implants sont constitués d'une série de six capsules de silastic de 2,4 mm × 34 mm renfermant chacune 36 mg de lévonorgestrel (LNG) qu'on implante sous la peau au niveau de la face antérieure de l'avant-bras. L'implantation exige une intervention chirurgicale mineure, soit une incision de 3 à 5 mm de la peau au point d'implantation. Il s'agit d'une opération simple que le médecin peut faire dans son cabinet lorsqu'il est familier avec les techniques d'implantation. Les six implants sont introduits au cours de la même séance.

Une fois implantées, les capsules libèrent leur contenu de progestatif (lévonorgestrel) dans la circulation sanguine. Au début le taux de libération est de 70 µg par jour, mais ce taux diminue graduellement pour se stabiliser après un an à 30 µg par jour. Cette méthode permet une contraception efficace pendant cinq ans. Dans une étude, on a montré que l'efficacité de cet implant sous-cutané était très élevée. On a signalé un taux annuel de grossesse de 0,4 pour 100 femmes qui ont utilisé cette méthode, comparativement à un taux de 1,6 pour 100 femmes chez celles qui utilisaient le stérilet T Cu 200. Les contre-indications et effets secondaires associés à cette méthode contraceptive sont les mêmes que ceux de tout contraceptif à base de progestatif uniquement. L'efficacité contraceptive de cette méthode, contrairement aux contraceptifs oraux combinés, tient moins à la suppression de l'ovulation qu'aux effets endométriaux et cervicaux.

Les interactions médicamenteuses avec le progestatif des contraceptifs oraux combinés (voir la section sur les contraceptifs oraux et les interactions médicamenteuses) s'appliquent également au progestatif présent dans ces implants.

Le système d'implant contraceptif sous-cutané à base de progestatif uniquement est une méthode contraceptive réversible à long terme, offerte aux femmes qui ne peuvent pas prendre de contraceptifs oraux à cause d'une intolérance aux œstrogènes ou d'une contre-indication de l'utilisation de ces substances chez elles, mais qui veulent quand même utiliser une méthode contraceptive à base de stéroïdes.

Références

1. Eckstein, P., Waterhouse, J.A.H., Bond, G.M. et coll. «The Birmingham oral contraceptive trial», *Br Med J*, 1961, ii : 1172-1179.
2. Mears, E. «Clinical trials of oral contraceptives», *Br Med J*, 1961, ii : 1179-1183.
3. Dods, G.H. «The use of sterile medroxyprogesterone acetate suspension as a contraceptive during a three-year period», *Contraception*, 1975, 11 : 15-24.

4. Powell, L.C., Seymour, R.J. «Effects of depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent», *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 119 : 36-41.
5. Schwallie, P.C., Assenzo, J.R. «Contraceptive use-efficacy study using Depo-Provera® administered as an intramuscular injection once every 90 days», *Fertil Steril*, 1973, 24 : 331-339.
6. Scutchfield, F.D., Long, W.M., Correy, B., Tyler, W. «Medroxyprogesterone acetate as an injectable female contraceptive», *Contraception*, 1971, 3 : 21.
7. Bryce, R.L. «Depo-Provera® – the controversial contraceptive, risks and benefits», *Mod Med Can*, 1984, 39 : 305-307.
8. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, «Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study», *Lancet*, 1991, 338 : 833-838.
9. Cundy, T., Evans, M., Roberts, H. et coll. «Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception», *Br Med J*, 1991, 303 : 13-16.

3. Méthodes contraceptives non hormonales

Dans l'Enquête canadienne sur la fécondité (1984), la méthode la plus populaire de contraception chez les femmes âgées de 18 à 29 ans était la pilule contraceptive orale. Les femmes de 30 ans et plus choisissaient plus fréquemment la stérilisation permanente et cette préférence augmentait avec l'âge, de 36 p. 100 chez les plus jeunes à 67 p. 100. Par ailleurs, la stérilisation masculine augmentait avec l'âge. Vingt-deux pour cent des hommes appartenant au groupe d'âge de 30 à 49 ans¹ choisissaient cette méthode comparativement à 16 p. 100 chez les hommes de 18 à 29 ans. Une enquête récente aux États-Unis (Ortho 1991) indique que la pilule contraceptive orale (28 p. 100) et le condom (16 p. 100) sont les méthodes utilisées le plus fréquemment par les femmes de 15 à 50 ans². On ne dispose pas de données canadiennes récentes.

On sait que les condoms en latex et les barrières vaginales associées à des agents spermicides réduisent le taux de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des maladies transmises sexuellement (MTS). Les femmes qui courent le plus grand risque de contracter une infection à VIH ou une MTS sont celles qui s'en remettent uniquement à la pilule contraceptive orale et à la stérilisation comme méthode contraceptive³. Bien que l'utilisation des condoms ait doublé ou même triplé chez les femmes non mariées au cours des dix dernières années, 7 à 18 p. 100 seulement des femmes affirment utiliser un condom pour se protéger contre les MTS^{2,4}.

Plus récemment, la promotion des contraceptifs et les programmes d'éducation insistent sur l'utilisation concomitante de deux méthodes réduisant le risque de grossesse accidentelle et assurant une protection contre le VIH et les MTS.

Efficacité

Les taux d'échec rapportés dans la littérature sont souvent biaisés car ils supposent une utilisation « parfaite » de la méthode choisie. Les taux d'échec réels brossent un tableau plus réaliste des résultats obtenus par un utilisateur moyen des diverses méthodes contraceptives disponibles actuellement.

Le degré d'efficacité varie en fonction des facteurs suivants :

- l'efficacité de la méthode lorsqu'elle est utilisée correctement et systématiquement;
- les caractéristiques techniques de la méthode, qui facilitent ou entravent son utilisation;
- les caractéristiques de l'utilisateur (ou de l'utilisatrice);
- la fiabilité des moyens utilisés pour mener l'investigation⁵.

Le taux d'efficacité réel mesure le taux d'échec lié à la probabilité de grossesse chez les couples n'utilisant aucune méthode contraceptive.

Le taux d'échec inclut toutes les grossesses accidentelles chez une population utilisant une méthode particulière au cours d'une première année d'utilisation sans interruption de cette méthode. Le taux d'échec lié à une méthode inclut les grossesses résultant d'une déficience de la méthode contraceptive ou du mauvais fonctionnement d'un dispositif chez des utilisatrices «parfaites». Le taux d'échec lié à l'utilisatrice inclut les échecs dus à une mauvaise technique d'utilisation de la méthode contraceptive ou à son utilisation irrégulière. L'utilisation simultanée de deux méthodes réduit considérablement le risque de grossesse accidentelle pourvu que cette utilisation soit maintenue.

Douches vaginales post-coïtales

Les douches vaginales post-coïtales ne réduisent que légèrement la probabilité de conception. C'est de loin la méthode contraceptive la moins efficace, car les spermatozoïdes gagnent les glandes cervicales et les voies génitales supérieures dans les minutes suivant le rapport sexuel. En outre, cette méthode doit être déconseillée à cause des traumatismes qui peuvent résulter d'une mauvaise technique. Elle n'offre aucune protection contre les MTS, l'hépatite B ou C, ou l'infection à VIH.

Contenance périodique et méthodes naturelles

La méthode de contenance périodique (méthode rythmique) peut s'accompagner de diverses méthodes destinées à déterminer le moment de l'ovulation (auto-observation). La contenance périodique comporte un taux de grossesse de 20 p. 100 au cours de la première année d'utilisation³, et ces taux varient de 10 à 14 p. 100 avec l'auto-observation. Pour que ce taux soit réduit, il faut que la méthode soit correctement enseignée, bien comprise et pratiquée régulièrement, notamment la mesure de la température basale et l'observation de la glaire cervicale. Mais ces méthodes, répétons-le, n'offrent aucune protection contre les MTS, l'hépatite B ou C, ou une infection à VIH.

Coït interrompu

Cette pratique pourrait être plus répandue que ne le rapporte le milieu médical étant donné que l'Enquête canadienne sur la fécondité a révélé que 23 p. 100 des couples n'utilisent pas de méthode contraceptive précise⁸. Cinq pour cent des femmes mentionnent qu'elles utilisent le retrait comme méthode contraceptive. On a calculé un taux de grossesse de 18 p. 100 au cours de la première année d'utilisation; le taux le plus bas signalé dans des études documentées est de 6,7 p. 100. Comme les deux méthodes susmentionnées, cette technique est d'une utilité douteuse pour réduire la transmission des MTS, de l'hépatite B ou C, ou du VIH.

Spermicides

Les spermicides comme les gelées, les crèmes et les mousses sont plus efficaces lorsqu'ils sont utilisés de concert avec des méthodes de barrière vaginale ou un condom. Le taux de grossesse pour les spermicides utilisés seuls au cours de la première année d'utilisation est de 21 p. 100. L'efficacité des spermicides utilisés seuls est faible parce que les utilisatrices sont plus ou moins motivées et qu'elles ne suivent pas nécessairement le mode d'emploi à la lettre. Parmi les facteurs qui semblent réduire l'efficacité, notons l'introduction du spermicide à une trop faible profondeur dans le vagin de sorte qu'il ne recouvre pas le col, l'oubli d'appliquer le produit avant chaque rapport sexuel ou l'omission d'attendre que le spermicide soit totalement dispersé avant d'entreprendre le rapport sexuel. Les agents spermicides fournissent une certaine protection contre la transmission du VIH et des MTS. L'éponge spermicide vaginale doit être humectée avant l'insertion de façon à activer le spermicide.

Méthodes de barrière féminines

Il existe actuellement trois méthodes de barrière féminines : le diaphragme, la cape cervicale et l'éponge spermicide. Une étude de la littérature concernant ces méthodes indique que les femmes célibataires nullipares ayant des rapports sexuels moins fréquents sont celles qui utilisent le plus correctement ces techniques et qui ont le taux de grossesse le moins élevé⁵. Les femmes qui ont déjà accouché au moins une fois ont deux fois plus de probabilité de subir un échec que les femmes nullipares, même lorsque la technique utilisée n'est pas significativement différente⁵⁻⁷.

L'avantage des méthodes de barrière est la protection contre les MTS. Le diaphragme et l'éponge contraceptive produisent une réduction de 40 à 80 p. 100 des infections à chlamydia, à gonocoque et à trichomonas⁸. L'utilisation de ces méthodes avec un spermicide réduit le risque de transmission du VIH.

Diaphragme vaginal

Utilisé correctement et régulièrement, le diaphragme offre un niveau de protection correspondant à un taux de grossesse, la première année, de 30,2 p. 100 chez les multipares et de 14,9 p. 100 chez les nullipares⁹. L'augmentation de la fréquence des rapports sexuels et de la parité se traduit par un taux d'échec plus élevé. Les femmes de 30 à 34 ans de scolarité élevée sont celles qui l'utilisent le plus – 75 p. 100 pendant deux ans et plus, et 43 p. 100 pendant cinq ans et plus⁷.

Éponge vaginale

L'éponge est constituée de mousse de polyuréthane ou d'une coupe en polyvinyle. L'éponge de polyuréthane est imprégnée du spermicide nonoxynol-9. Elle peut être laissée en place jusqu'à 24 heures (30 heures au maximum), elle exige une hydratation adéquate avec de l'eau courante avant d'être introduite et il faut la laisser en place pendant les 6 heures qui suivent le dernier rapport sexuel.

Le fabricant de l'éponge de polyuréthane indique un taux de grossesse de 17,0 p. 100 (efficacité de la méthode)¹⁰. La première année d'utilisation³, on observe un taux de grossesse de 18 p. 100 chez les nullipares et de 28 p. 100 chez les femmes ayant déjà accouché^{5,9}. Il y a contre-indication à utiliser une éponge vaginale contraceptive chez les femmes allergiques au nonoxynol-9 ou qui ont des antécédents de syndrome de choc toxique staphylococcique. Cette technique permet de réduire la transmission du VIH et des MTS.

Cape cervicale

Il s'agit d'une méthode de barrière faisant appel à un dispositif conique en caoutchouc qui s'adapte au col par effet de succion. On peut l'utiliser pendant 48 à 72 heures avec un agent spermicide.

Une étude sur 613 Canadiennes dans 18 centres a montré que 58,2 p. 100 d'entre elles continuaient de l'utiliser après sept mois et 35,0 p. 100 après un an. Dans les études canadiennes et américaines, les célibataires nullipares âgées de 20 à 25 ans appliquant régulièrement la méthode obtenaient les meilleurs résultats avec un taux de grossesse de 15,3 p. 100. Les femmes ayant eu une grossesse moins d'un an avant de débiter l'utilisation de cette méthode contraceptive, ou de parité égale ou supérieure à deux, présentaient le taux le plus élevé de grossesse (29,9 p. 100)^{7,11}. Dans l'étude canadienne, le taux cumulatif de grossesse était de 19,2 p. 100 – dont 34 p. 100 était attribuable à un échec lié à la méthode, 35,6 p. 100 à une utilisation incorrecte et 30,5 p. 100 à des causes inconnues¹¹.

Comme le spermicide est logé dans le dôme, il protège peu le vagin contre les infections à VIH à moins qu'un spermicide ne soit également introduit dans le vagin.

Condom vaginal

Il s'agit d'une gaine vaginale lâche en polyuréthane munie de deux anneaux souples en polyuréthane. Un anneau entourant le col sert à retenir le dispositif à l'intérieur, l'autre anneau à l'extérieur du vagin protège les parties génitales externes contre le contact direct avec la base du pénis. Les avantages mentionnés sont la prévention de la transmission du VIH et des MTS, et le contrôle de la contraception dévolu à la femme. Cette méthode est actuellement à l'étude en Amérique du Nord. Ce dispositif est plus fiable que le condom masculin, car la perte par glissement et les fuites sont moins probables. Dans les études européennes, on mentionne un taux d'échec de 0,06 p. 100.

Méthodes de barrière masculines

Condoms

La régularité d'utilisation du condom, le moment de l'application et la technique d'application sont tous des facteurs qui ont un rôle à jouer dans l'efficacité de la méthode. Les échecs sont liés à une déchirure, à des fuites ou au glissement du condom. Le risque de grossesse accidentelle au cours de la première année d'une utilisation régulière est de 12 p. 100, la valeur la plus faible signalée étant de 4,2 p. 100⁵. Lorsque le condom est utilisé régulièrement et avec un spermicide, le taux de grossesse varie entre 4 et 8 p. 100. Le condom était le principal moyen contraceptif choisi par 9 p. 100 des couples canadiens (1984) et par 16 p. 100 des couples américains (1987, 1990). C'est devenu la deuxième méthode de contraception la plus populaire (après la pilule contraceptive orale) pour les femmes célibataires de 18 à 29 ans actives sexuellement. On observe une tendance à accepter davantage le condom chez les femmes de tous les groupes d'âge. L'utilisation du condom en latex réduit le risque de transmission du VIH, de l'hépatite B ou C et des MTS. On devrait conseiller aux utilisatrices de la pilule contraceptive de recourir à des pratiques sexuelles plus sûres et d'utiliser le condom ou des techniques de barrière comme méthodes d'appoint lorsque ces pratiques sexuelles comportent des facteurs de risque précis.

Dispositifs contraceptifs intra-utérins (DIU)

Les DIU, ou stérilets, sont maintenant moins utilisés en Amérique du Nord comparativement aux 12 à 13 p. 100 de Canadiennes de 25 à 34 ans qui avaient choisi cette méthode contraceptive en 1984 (Enquête nationale canadienne sur la fécondité). On a calculé un taux de grossesse de 3,0 p. 100 pour les DIU inertes au cours de la première année d'utilisation⁵ et des taux aussi bas que 0,5 p. 100¹² pour les DIU au cuivre ou libérant un progestatif.

Le risque pour une femme de contracter une salpingite augmente avec le nombre de ses partenaires sexuels. Les femmes qui sont davantage à risque de contracter une salpingite ne sont pas de bonnes candidates pour l'utilisation d'un DIU. Cette observation s'applique tout particulièrement aux jeunes qui affirment souvent n'avoir qu'un seul partenaire sexuel au moment où elles viennent consulter pour un moyen de contraception, mais qui s'avèrent souvent avoir plusieurs partenaires en série. Un DIU est également contre-indiqué pour une femme qui a déjà eu une salpingite. Certaines études cas-témoins et d'autres études^{3,4} ont confirmé une association entre l'utilisation d'un DIU et le risque de salpingite. Ce risque est plus grand au cours des premières semaines suivant l'insertion du DIU. Le risque observé au cours de ces études était plus faible pour les DIU libérant un progestatif et plus élevé pour les DIU inertes. D'autres études confirment que le risque de salpingite est beaucoup moindre chez un groupe idéal de femmes multipares n'ayant qu'un seul partenaire sexuel.

Un utérus mal formé, trop grand ou trop petit a de la difficulté à recevoir un DIU; les petits utérus présentent un taux d'expulsion plus élevé. Les nullipares présentent également un risque plus élevé d'expulsion, de crampes et de saignements intermenstruels. Le DIU représente le choix idéal pour les femmes qui désirent espacer les naissances ou limiter la taille de leur famille. La plupart des couples dont la femme porte un DIU pour limiter les naissances finissent par choisir la stérilisation de l'un des deux partenaires.

Les femmes ayant un écoulement menstruel très abondant sont habituellement de mauvaises candidates au port d'un DIU, car l'utilisation d'un DIU peut augmenter les règles. Ce problème est moins important avec les nouveaux DIU plus petits et plus flexibles. Un DIU ne devrait être inséré qu'après avoir très bien fait comprendre à la femme tous les avantages et les risques reliés à cette méthode contraceptive.

Seuls les DIU bioactifs (au cuivre ou libérant un progestatif) sont disponibles au Canada actuellement. On a mis au point une nouvelle génération de DIU modifiés de façon à réduire le taux d'expulsion, les crampes utérines et l'écoulement menstruel. Ces DIU renferment soit du cuivre ou un progestatif, ils sont plus petits, plus flexibles et habituellement plus faciles à installer. On a également fait des recherches sur des DIU sans fil de repérage, en théorie pour éliminer toute communication entre le vagin et la cavité utérine. Le dispositif au lévonorgestrel pourrait réduire la fréquence des salpingites, car le lévonorgestrel contribue à épaissir la glaire cervicale qui agit comme une barrière contre les infections¹³. Les DIU offrent une légère protection contre les infections à VIH ou les MTS.

Références

1. Powell, M. «The younger woman and "the pill". The low-dose oral contraceptives», *Médecin de famille canadien*, 1986, 32 : 1661-1664.
2. Ortho Pharmaceutical Corporation, *Annual Birth Control Study*, R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ, 1991.
3. London, K.A. et Mosher, W.D. «What is the current use of a contraceptive method?», présenté à la réunion annuelle de la Population Association of America, Toronto, On, du 3 au 5 mai 1990, présentation n° 23.
4. Liskin, L., Wharton, C., Blackburn, R. «Condoms – now more than ever», *Population Reports*, série H, n° 8, Baltimore, Johns Hopkins University Population Information Program, septembre 1990.
5. Hatcher, R.A., Stewart, F., Trussel, J. et coll. «The pill: combined oral contraceptives», dans *Contraceptive Technology*, 15^e édition 1990-1992, Irvington Publishers, New York, 1992, p. 273.
6. Bernstein, G.S. «Final report: Evaluation of polyvinyl vaginal contraceptive sponge containing benzalkonium chloride», dans *Contract Number 1-HD-5-2936*, National Institute of Health, États-Unis, 1988.
7. Bernstein, G.S. «Final report: Use-effectiveness study of cervical caps», dans *Contract Number 1-HD-1-2804*, National Institute of Health, États-Unis, 1986.

8. Éditorial, «Despite STD epidemic condoms not used enough», *Contraceptive Technology Update*, 1991, 12 : 165-169.
9. Éditorial, «Barrier method failure rate much higher in parous women», *Contraceptive Technology Update*, 1992, 13 : 35-36.
10. Wyeth Product Monograph, *Today Sponge*.
11. Love, E.J. «A study in Canadian women of the clinical efficacy and acceptability of the cervical cap as a method of reversible contraception. A multi-centred study», Santé Canada, n° NHRDP/613/1232/X, 1991.
12. Balakrishnan, T.R., Krotki, K., Lapierre-Amamcyk, E. «Contraceptive use in Canada», 1984, *Fam Plann Perspect*, 1985, 17 : 209-215.
13. Farr, G. «New developments in intrauterine devices», *Network Family Health International*, 1991, 12 : 9.

4. Contraception post-coïtale

La contraception post-coïtale (également appelée interception ovulaire post-coïtale) est une méthode relativement nouvelle et mal comprise¹. Des données indiquent que l'administration de doses élevées d'œstrogènes ou de doses plus faibles d'une préparation combinée d'œstrogène et de progestatif dans les 72 heures suivant des relations sexuelles non protégées peut avoir un effet certain d'interception de l'ovule. Les limites de cette méthode doivent être parfaitement comprises. Elle convient uniquement aux situations d'urgence, en cas de relations sexuelles non protégées ou inadéquatement protégées, ou d'échec lié à une méthode (p. ex. rupture d'un condom ou fuite, déplacement d'un diaphragme ou d'une cape cervicale, etc). Elle n'est donc pas appelée à servir de méthode régulière de régulation de la fécondité.

Un traitement faisant appel à des doses élevées d'œstrogène seulement, soit de diéthylstilbœstrol ou de éthinyloestradiol, ne présente aucun avantage sur la méthode, largement utilisée, combinant un œstrogène et un progestatif. Les préparations ne renfermant qu'un œstrogène comportent des inconvénients tels que des taux plus élevés de nausée et de vomissement, de céphalées et de sensibilité des seins. En outre, la période prolongée de traitement recommandée (cinq jours) mène souvent à une non-observance du traitement à cause des effets secondaires. Ces non-observances sont associées à un risque accru d'échec lié à la méthode. La dose d'éthinyloestradiol (5 mg pendant 5 jours : total de 25 mg) équivaut à la dose d'œstrogènes ingérés pendant deux ans en utilisant un contraceptif oral combiné contenant 50 µg d'éthinyloestradiol. Le traitement faisant appel à un mélange d'œstrogène et de progestatif en cas de contraception post-coïtale présente l'avantage d'être plus simple, d'être aussi efficace et d'être très bien accepté. Le schéma le plus souvent utilisé est l'administration de quatre comprimés, chacun renfermant du lévonorgestrel (0,5 mg) combiné à de l'éthinyloestradiol (50 µg). Deux comprimés sont administrés sur-le-champ, suivis des deux derniers comprimés 12 heures après. Le traitement doit être administré moins de 72 heures après le coït². On a signalé des taux d'échec de 0 à 1,6 p. 100³. On peut administrer un anti-émétique en même temps que les deux doses afin de réduire le risque de nausée et de vomissement.

On a postulé plusieurs mécanismes d'action pour la méthode de contraception post-coïtale à l'aide de la préparation combinée d'œstrogène et de progestatif :

- suppression totale ou retard significatif du pic de la LH (lorsque le traitement est administré immédiatement avant ou au moment de la montée de la LH);
- dysfonctionnement variable de la phase lutéale (effet lutéolytique);
- prolifération endométriale déphasée par rapport au jour du cycle menstruel (nidation impossible);
- perturbation éventuelle du transport tubaire de l'ovule fécondé⁴.

On ne possède aucune preuve clinique ou expérimentale d'un effet abortif des méthodes de contraception post-coïtale, car l'avortement implique l'expulsion d'un embryon ou d'un pré-embryon déjà implanté.

On a envisagé la question des effets tératogènes possibles des préparations d'œstrogène à dose élevée et des préparations combinées d'œstrogène et de progestatif. On n'a signalé aucun effet tératogène dans les cas où des échecs ont été enregistrés avec ces agents de contraception post-coïtale. Les anomalies congénitales associées à l'administration de diéthylstilbœstrol semblent liées à un moment très précis de son administration dans les premiers stades de développement fœtal. On n'a signalé aucune anomalie congénitale dans les cas d'échec après utilisation du diéthylstilbœstrol comme agent de contraception post-coïtale. Il faut néanmoins être prudent et éviter les doses élevées de diéthylstilbœstrol et d'éthinylœstradiol à des fins de contraception post-coïtale lorsque les méthodes faisant appel aux préparations combinées d'œstrogène et de progestatif semblent aussi efficaces à des doses d'œstrogènes beaucoup plus faibles.

L'insertion d'un DIU au cuivre s'est révélée efficace comme méthode de contraception post-coïtale⁵. Cette méthode permet en outre d'assurer une contraception continue par la suite. Toutefois, il faut éviter les DIU chez les femmes qui sont à risque élevé de contracter une maladie transmise sexuellement à cette occasion (p. ex. dans les cas de viol, d'antécédents récents de salpingite ou de multiples partenaires sexuels). L'avantage de cette méthode est que la contraception post-coïtale s'est révélée efficace jusqu'à sept jours après des relations sexuelles non protégées. Par conséquent, lorsqu'on choisit un DIU comme méthode de contraception post-coïtale, il faut prélever en même temps des échantillons appropriés du col au moyen d'un écouvillon. Cette méthode n'est pas idéale pour la nullipare, car l'insertion est souvent difficile. Toutefois, le DIU reste souvent le seul choix de contraception post-coïtale lorsque le coït a eu lieu plus de 72 heures avant la consultation médicale (au delà de l'efficacité établie pour la méthode combinée œstrogène-progestatif), mais moins de sept jours avant l'insertion.

D'autres méthodes de contraception post-coïtale ont fait l'objet de recherches, notamment celles faisant appel aux prostaglandines et aux agonistes de la gonadoreline (GnRH) et, plus récemment, au RU 486 (mifépristone). Ce dernier médicament est la première préparation vraiment anti-progestérone, qui s'est également révélée un abortif efficace en début de grossesse. Son efficacité en tant qu'agent de contraception post-coïtal a récemment été démontrée dans deux essais comparatifs^{6,7}. Le RU 486 n'est pas actuellement disponible en Amérique du Nord.

Références

1. Adashi, E.Y. «The morning after: novel hormonal approaches to postcoital interception», *Fertil Steril*, 1983, 39 : 267-269.
2. Yuzpe, A.A., Thurlow, H.J., Ramzy, I. Leyshon, J.I. «Postcoital contraception – a pilot study», *J Reprod Med*, 1974, 13 : 53-58.

3. Yuzpe, A.A., Amith, R.P., Rademaker, A.W. «A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a postcoital contraceptive agent», *Fertil Steril*, 1982, 37 : 508-513.
4. Ling, W.Y., Wrixon, W., Zayid, I. et coll. «Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium», *Fertil Steril*, 1983, 39 : 292-297.
5. Lippes, J., Tatum, H.J., Maulik, D. et coll. «Postcoital copper IUDs», *Adv Plann Parenthood*, 1979, 14 : 87-94.
6. Webb, A.M.C., Russel, J., Elstein, M. «Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU 486) in oral postcoital contraception», *Br Med J*, 1992, 305 : 927-931.
7. Glasier, A. Thong, K.J., Dewar, M. et coll. «Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception», *N Engl J Med*, 1992, 327 : 1041-1044.

5. Sélection des utilisatrices

Les contraceptifs oraux constituent la méthode contraceptive réversible la plus sûre et la plus efficace pour des femmes motivées ne présentant aucun état pathologique empêchant leur usage ou modifiant leur efficacité. Le choix de la femme n'est toutefois pas simple. Elle doit établir un bon dialogue avec son médecin. Le médecin doit connaître son état de santé physique et mentale, ses antécédents familiaux et personnels et ses besoins en matière de contraception. Lors de la première consultation, la femme doit avoir une discussion détaillée avec le médecin sur les avantages et les risques de la contraception orale ainsi que sur les autres méthodes qui s'offrent à elle, de sorte que si l'utilisation de contraceptifs oraux s'avère appropriée, elle saura qu'elle a choisi la meilleure méthode contraceptive pour elle. Plus la femme consacrera du temps à obtenir des conseils préalables, plus elle sera susceptible de se conformer à la méthode contraceptive.

Les contre-indications clairement définies concernant l'utilisation des contraceptifs oraux sont les suivantes :

- épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques;
- épisode actuel ou antécédents d'affections cérébro-vasculaires;
- épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
- affection hépatique active ou histoire présente ou passée de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes;
- cancer du sein connu ou présumé;
- néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée;
- saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue;
- toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel;
- grossesse établie ou soupçonnée.

La majorité des femmes qui décident d'utiliser les contraceptifs oraux sont jeunes et en bonne santé et ne présentent aucun état pathologique empêchant d'y avoir recours. L'anamnèse doit comprendre tous les renseignements obstétricaux et gynécologiques et insister notamment sur la présence de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes, de diabète, de troubles thromboemboliques, de réactions dépressives, d'hypertension, de migraines classiques et d'ictère.

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen physique complet, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les membres et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

6. Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

Outre leur effet contraceptif, les contraceptifs oraux présentent de nombreux avantages non contraceptifs, d'ordre gynécologique ou non. Ces avantages sont liés à des modifications du milieu hormonal influençant non seulement les organes reproducteurs (utérus et ovaires), mais également d'autres organes cibles sensibles aux hormones, dont les glandes mammaires. Ces avantages non contraceptifs sont traités plus en détail tout au long du présent rapport.

Effets sur les menstruations

- régularisation du cycle
- réduction des pertes sanguines
- diminution de la fréquence de l'anémie ferriprive par suite d'une diminution des pertes sanguines
- diminution de la fréquence des dysménorrhées

Effets liés à l'inhibition de l'ovulation

- diminution de la fréquence des kystes ovariens fonctionnels
- diminution de la fréquence des grossesses ectopiques

Effets sur d'autres organes des voies reproductrices

- diminution du taux de salpingite aiguë
- diminution du taux de cancer de l'endomètre (50 p. 100)
- diminution du taux de cancer des ovaires (40 p. 100)
- effets bénéfiques éventuels sur l'endométriose

Effets sur les glandes mammaires

- diminution de la fréquence des affections bénignes du sein (fibroadénomes et maladie kystique du sein)
- diminution de la fréquence des biopsies du sein

On doit mentionner les avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux en plus de l'efficacité de ces préparations lorsqu'on conseille une femme sur le choix d'une méthode contraceptive.

Références

1. Ory, H.W. «Health effects of fertility control», dans *Contraception: Science, Technology, and Application*, National Academy of Sciences, Washington (DC), 1979, p. 110-121.
2. Ory, H.W. «The noncontraceptive health benefits from oral contraceptive use», *Fam Plann Perspect*, 1982, 14 : 182-184.
3. Ory, H.W. «Oral contraceptive use and breast diseases», dans Garattini, S., Berendes, H.W. (dir.), *Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs*, Raven Press, New York, NY, 1977, p. 179-183.
4. Ory, H.W., Cole, P., MacMahon, B. et coll. «Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases», *N Engl J Med*, 1976, 194 : 419-422.

7. Choix du contraceptif oral

Tableau 1 :
Contraceptifs oraux disponibles au Canada¹

Produit	Fabricant	Œstrogène	µg/ comprimé	Progestatif	µg/ comprimé
Œstrogènes 20, 30 et 35 µg		(jours entre parenthèses pour les biphasiques et triphasiques)			
Minestrin 1/20	Parke-Davis	Éthinylœstradiol	20	Acétate de noréthindrone	1 000
Marvelon	Organon	Éthinylœstradiol	30	Désogestrel	150
Ortho-Cept	Ortho	Éthinylœstradiol	30	Désogestrel	150
Min-Ovral	Wyeth	Éthinylœstradiol	30	Lévonorgestrel	150
Loestrin 1,5/30	Parke-Davis	Éthinylœstradiol	30	Acétate de noréthindrone	1 500
Demulen 30	Searle	Éthinylœstradiol	30	Diacétate d'éthinodiol	2 000
Cyclen	Ortho	Éthinylœstradiol	35	Norgestimate	25
Ortho 0,5/35	Ortho	Éthinylœstradiol	35	Noréthindrone	500
Ortho 1/35	Ortho	Éthinylœstradiol	35	Noréthindrone	1 000
Brevicon 0,5/35	Syntex	Éthinylœstradiol	35	Noréthindrone	500
Brevicon 1/35	Syntex	Éthinylœstradiol	35	Noréthindrone	1 000
Synphasic ^{3,4}	Syntex	Éthinylœstradiol	35(21)	Noréthindrone	500(7) 1 000(9) 500(5)
Ortho 10/11 ^{2,4}	Ortho	Éthinylœstradiol	35(21)	Noréthindrone	500(10) 1 000(11)
Ortho 7/7/7 ^{3,4}	Ortho	Éthinylœstradiol	35(21)	Noréthindrone	500(7) 750(7) 1 000(7)
Tri-Cyclen ^{3,4}	Ortho	Éthinylœstradiol	35(21)	Norgestimate	180(7) 215(7) 250(7)
Triphasil ^{3,4}	Wyeth	Éthinylœstradiol	30(6) 40(5) 30(10)	Lévonorgestrel	50(6) 75(5) 125(10)
Triquilar ^{3,4}	Berlex	Éthinylœstradiol	30(6) 40(5) 30(10)	Lévonorgestrel	50(6) 75(5) 125(10)

¹ La plupart des produits à base d'œstrogène et de progestatif énumérés dans ce tableau sont aussi disponibles avec des comprimés inertes pour traitement continu de 28 jours.

² Formule biphasique

³ Formule triphasique

⁴ Le nombre de jours où chaque dose d'œstrogène et de progestatif doit être prise est indiqué entre parenthèses dans la colonne de la posologie.

Tableau 1 :
Contraceptifs oraux disponibles au Canada (suite)¹

Produit	Fabricant	Œstrogène	µg/ comprimé	Progestatif	µg/ comprimé
(Œstrogène 50 µg – Indiqué pour contraception seulement lorsqu’une dose inférieure s’avère insatisfaisante)					
Ovral	Wyeth	Éthinylœstradiol	50	Lévonorgestrel	250
Norlestrin 1/50	Parke-Davis	Éthinylœstradiol	50	Acétate de noréthindrone	1 000
Demulen 50	Searle	Éthinylœstradiol	50	Diacétate d’éthinodiol	1 000
Ortho-Novum 1/50	Ortho	Mestranol	50	Noréthindrone	1 000
Norinyl 1/50	Syntex	Mestranol	50	Noréthindrone	1 000
Sans œstrogène					
Micronor	Ortho			Noréthindrone	350

¹ La plupart des produits à base d’œstrogène et de progestatif énumérés dans ce tableau sont aussi disponibles avec des comprimés inertes pour traitement continu de 28 jours.

8. Problèmes particuliers associés à la contraception

Contraception chez les adolescentes

Les adolescentes présentent un problème particulier et un défi. Elles font usage de contraceptifs de façon plutôt sporadique que constante. Le Comité recommande les contraceptifs oraux chez elles, mais il faut les informer pleinement des effets secondaires et de l'efficacité d'autres méthodes contraceptives comme les crèmes vaginales, les mousses et ovules, le diaphragme et le condom, ainsi que la «pilule du lendemain», dont la plupart peuvent être plus faciles à obtenir rapidement. Les adolescentes qui ont une vie sexuelle active ou qui l'envisagent doivent avoir accès à une protection contre les risques de grossesse. Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation des contraceptifs oraux chez ces jeunes femmes. Les conséquences néfastes d'une grossesse non désirée chez une adolescente de moins de 17 ans dépassent de loin les effets physiologiques liés à l'inhibition de la production de gonadotrophine causée par les contraceptifs oraux. Il n'y a aucune contre-indication à continuer à prendre la pilule anticonceptionnelle chez une adolescente sexuellement active. Comme pour les adultes, il n'y a pas de raison de cesser de prendre des contraceptifs oraux pour un «temps de repos» comme certains l'ont déjà préconisé. Une telle pratique ne se traduit que par une augmentation de la fréquence des grossesses non désirées. Un suivi plus fréquent améliore l'observance du traitement chez les adolescentes. Il est bon de prévoir une consultation à la fin des trois premiers cycles pour traiter au plus tôt les problèmes liés à des effets secondaires et à l'observance du traitement.

Les adolescentes qui ont une vie sexuelle active courent un plus grand risque de contracter une maladie transmise sexuellement, car elles sont davantage susceptibles d'avoir plusieurs partenaires sexuels. Les jeunes ont tendance à avoir des partenaires en série. Les contraceptifs oraux se sont révélés avoir un effet protecteur contre les salpingites aiguës (voir la section sur les avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux), mais il est quand même sage de recommander l'utilisation d'un condom en latex avec les contraceptifs oraux. La combinaison des deux constitue non seulement la méthode contraceptive la plus efficace, mais elle augmente également la protection contre les MTS.

Contraception chez les femmes de plus de 35 ans

Il y a probablement plus d'appréhension de devenir enceinte chez les femmes de plus de 35 ans que chez presque tout autre groupe d'âge. Cela est bien compréhensible et amène souvent la question : quand une femme ménopausée ou approchant la ménopause doit-elle cesser d'avoir recours à la contraception? La fécondité diminue avec l'âge, notamment vers la fin de la trentaine, mais le risque de grossesse est toujours présent chez une femme aussi longtemps qu'elle est menstruée, même de façon irrégulière, jusqu'à la ménopause. Elle doit donc

continuer d'utiliser une méthode contraceptive fiable. Il est probablement sûr de laisser une femme abandonner son moyen de contraception un an après l'apparition clinique de la ménopause ou six mois après deux mesures de la gonadotrophine effectuées à trois mois d'intervalle montrant des taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) sérique compatibles avec la ménopause (>40 UI/L).

Bon nombre de femmes de plus de 35 ans ont opté pour une méthode permanente de stérilisation pour elles-mêmes ou leur partenaire, ou utilisent une méthode de contraception réversible familière qu'elles utilisent avec succès et qu'elles voudront peut-être conserver, les contraceptifs oraux par exemple. Les données continuent de s'accumuler démontrant l'innocuité des contraceptifs oraux à faible dose chez les femmes de plus de 35 ans pour lesquelles il n'existe aucune contre-indication et qui sont par ailleurs en bonne santé. Le tabagisme reste le facteur de risque le plus important chez les femmes de plus de 35 ans. Les fumeuses ne devraient plus utiliser les contraceptifs oraux au-delà de 35 ans. Les données scientifiques actuelles indiquent que l'innocuité relative des contraceptifs oraux à faible dose, à laquelle s'ajoutent les avantages non contraceptifs bien établis de ces pilules pour les femmes de plus de 35 ans qui ne fument pas et sont par ailleurs en bonne santé, dépasse souvent les risques éventuels. On peut faire état d'un risque accru de maladie cardiovasculaire chez les utilisatrices de contraceptifs oraux dans ce groupe d'âge. Toutefois, ce risque pourrait être moindre que celui associé à la grossesse et aux interventions chirurgicales et médicales qui peuvent être requises. Il faut prescrire la dose la plus faible possible assurant un degré élevé d'efficacité, un petit nombre d'effets secondaires et le maintien d'un cycle régulier.

En résumé donc, il existe de nombreuses autres méthodes contraceptives pour les femmes de plus de 35 ans, dont les méthodes de barrière, les DIU et la contraception permanente (stérilisation masculine ou féminine), mais les contraceptifs oraux à faible dose doivent figurer parmi ceux qu'elles peuvent choisir, à condition qu'elles soient en bonne santé, qu'elles ne fument pas et qu'il n'existe aucune contre-indication médicale. On peut donc, après leur avoir prodigué les conseils appropriés, continuer à prescrire des contraceptifs oraux à ces femmes de 35 ans et plus, et ce jusqu'à la ménopause. On recommande d'assurer un suivi continu de ces femmes, comme il a été indiqué au chapitre 5. Les méthodes de dépistage (profil lipidique, tests Pap, etc.) doivent être appliquées selon les recommandations prévues pour chaque test, en fonction de l'âge de la femme, de ses antécédents médicaux et d'autres facteurs de risque connexes.

Les contraceptifs oraux et le tabagisme

À partir de données recueillies aux États-Unis en 1982, on a estimé que 86 p. 100 des décès associés à l'utilisation des contraceptifs oraux survenaient chez des femmes de 35 ans et plus qui fumaient. Des études épidémiologiques ont indiqué que la cinquantaine de décès attribuables à l'utilisation de la pilule chaque année aux États-Unis pouvait être réduite à 7 environ si aucune utilisatrice ne fumait et si elles cessaient de prendre la pilule après 35 ans. Si aucune utilisatrice de la

pilule fumait, le nombre de décès attribuables à l'utilisation de la pilule serait réduit à une vingtaine par année¹.

Toutefois, ces études portaient sur des préparations à doses plus élevées renfermant au moins 50 µg d'œstrogène. Les études portant sur les préparations à plus faible dose n'ont pas rapporté un nombre si élevé de décès liés à leur utilisation (préparations renfermant au plus 35 µg d'œstrogène) chez les non-fumeuses.

L'usage excessif du tabac (plus de 15 cigarettes par jour) semble comporter un risque très important de maladie vasculaire chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. On a observé un taux accru d'infarctus du myocarde, d'accident cérébrovasculaire et de thromboembolie artérielle dans plusieurs études^{2,3}. Le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de contraceptifs oraux augmente avec le nombre de cigarettes fumées chaque jour³.

Le taux de mortalité par 100 000 femmes qui fument était de 10,2 chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contre 2,6 chez les autres dans le groupe d'âge de 30 à 39 ans; chez les femmes au-delà de 40 ans qui fument, le taux était de 62,0 chez les utilisatrices de la pilule contre 15,9 chez les autres⁴.

L'usage du tabac augmente également le risque relatif d'hémorragie cérébrale. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque de 1,2 seulement chez les non-fumeuses, mais de 6,1 à 7,6 chez les grosses fumeuses⁵.

L'usage excessif du tabac augmente, dans l'ensemble, les risques des principales maladies vasculaires. En réalité, il semble que ce soit le principal facteur de risque. Combiné à un ou plusieurs autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'avancement en âge au-dessus de 30 ans, le diabète, l'obésité et l'hyperlipoprotéïnémie, le tabagisme a un effet synergique très important. On recommande de conseiller aux femmes de cesser de fumer.

Références

1. Ory, H.W., Forrest, J.D., Lincoln, R. *Making Choices: Evaluating The Health Risks and Benefits of Birth Control Methods*, The Alan Guttmacher Institute, New York, NY, 1983, p. 42.
2. Petitti, D.B., Wingerd, J., Pellegrin, F. et coll. «Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease», *Am J Epidemiol*, 1978, 108 : 480-485.
3. Mann, J.I., Inman, W.H.W. «Oral contraceptives and death from myocardial infarction», *Br Med J*, 1975, ii : 245-248.
4. Jain, A.K. «Mortality risk associated with the use of oral contraceptives», *Stud Fam Plann*, 1977, 8 : 50-54.

Retour à la contraception orale après un accouchement ou un avortement

Après un accouchement, les mères qui n'allaitent pas peuvent s'attendre à ce que leurs menstruations réapparaissent au bout de six semaines environ. Par

conséquent, on peut recommencer à prescrire des contraceptifs oraux quatre semaines après l'accouchement. Les épisodes thrombotiques favorisés par les contraceptifs oraux sont peu fréquents à ce moment-là.

Chez les femmes normales qui allaitent, l'ovulation réapparaît environ cinq mois après l'accouchement¹. Chez une femme qui allaite, la prise de contraceptifs oraux à faibles doses n'empêche pas la lactation^{2,3}. Les hormones contenues dans ces produits passent dans le lait maternel en petites quantités, mais elles n'en altèrent pas la qualité ni la quantité si on attend que la lactation soit bien établie avant de prendre des contraceptifs oraux⁴. On ne connaît pas les effets à long terme de cette petite quantité d'hormones transmises au nourrisson. Par conséquent, la femme et son médecin doivent bien peser les avantages et les risques possibles des contraceptifs oraux comparés à ceux d'autres méthodes de contraception. Rien n'indique que la préparation renfermant uniquement un progestatif à faible dose (minipilule) présente un avantage clinique par rapport aux préparations combinées à faible dose (œstrogène et progestatif) dans ce cas.

Après un avortement spontané ou provoqué du premier trimestre, l'ovulation précède souvent les premières menstruations (de deux à quatre semaines). Par conséquent, les femmes qui désirent commencer à utiliser des contraceptifs oraux après un avortement du premier trimestre peuvent en prendre immédiatement après l'avortement.

Après un avortement du deuxième trimestre, l'ovulation n'est pas susceptible d'apparaître avant les premières menstruations, soit pas avant six semaines environ. Les contraceptifs oraux peuvent être administrés deux semaines après l'avortement, lorsque que les mécanismes de coagulation devraient être revenus à la normale.

Références

1. Parenteau-Carreau, S. «The return of fertility in breast-feeding women», dans *Int Rev Nat Fam Plann*, 1984, 8 : 34-43.
2. Committee on Nutrition, «American Academy of Pediatrics: Encouraging breast-feeding», *Pediatrics*, 1980, 65 : 657-658.
3. American Academy of Pediatrics, «Committee on Drugs: Breast-feeding and contraception», *Pediatrics*, 1981, 68 : 138-140.
4. Lonnerdal, B., Forsum, E., Hambræus, L. «Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk», *Am J Clin Nutr*, 1980, 33 : 816-824.

Les contraceptifs oraux et les interactions médicamenteuses

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux il y a plus de 30 ans, de nombreux rapports ont fait état d'interactions médicamenteuses avec ces agents. Certains sont bien documentés et ont une importance clinique alors que d'autres sont moins bien documentés et ont une importance clinique douteuse ou inconnue. Il existe deux types principaux d'interactions entre les contraceptifs oraux et les médicaments pris simultanément. Premièrement, certains agents peuvent modifier

(habituellement diminuer) l'efficacité des contraceptifs oraux. Deuxièmement, les contraceptifs oraux peuvent modifier l'efficacité d'autres médicaments ou en modifier les effets néfastes.

Les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux semblent plus probables et peut-être plus fréquentes aujourd'hui à cause de l'utilisation répandue des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène. Des facteurs confusionnels rendent difficile la détermination de la fréquence réelle et de l'importance thérapeutique de ces interactions. Il est admis qu'environ 1 p. 100 des femmes connaîtront des échecs en prenant des contraceptifs oraux. Ces échecs peuvent provenir d'une utilisation fautive des contraceptifs oraux (p. ex. ne pas prendre les contraceptifs oraux au même moment chaque jour, oublier d'en prendre, etc.). Certaines maladies (p. ex. diarrhées persistantes) peuvent également diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Un échec contraceptif lié à l'utilisation des contraceptifs oraux pourra également résulter de l'utilisation concomitante d'un autre médicament. La plupart des informations dont nous disposons concernant les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux proviennent de rapports de cas et de données obtenues rétrospectivement. On manque d'études cliniques à cause du grand nombre de femmes à recruter et des considérations éthiques liées à ce genre d'étude. Par conséquent, les cliniciens doivent se borner à étudier les données disponibles en s'efforçant de bien les interpréter.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour la modification de l'efficacité des contraceptifs oraux :

- interférence avec l'absorption intestinale des contraceptifs oraux;
- augmentation du taux plasmatique de globuline liant les stéroïdes sexuels menant à une diminution de la concentration de stéroïdes actifs;
- compétition entre les contraceptifs oraux et un médicament pour une enzyme qui les métabolise tous deux;
- induction (ou inhibition) d'une enzyme microsomale hépatique qui peut augmenter (ou diminuer) le métabolisme des contraceptifs oraux;
- interférence avec la recirculation entérohépatique des métabolites stéroïdiens.

Des saignements intermenstruels ou un spotting imprévu peuvent indiquer une diminution de l'efficacité du contraceptif, qui peut aller jusqu'à entraîner une grossesse.

Les tableaux 2 et 3, à la fin de cette section, présentent les mécanismes proposés pour les interactions médicamenteuses connues ou présumées avec les contraceptifs oraux. Le tableau 2 porte sur les médicaments qui modifient l'efficacité des contraceptifs oraux. La plupart des anticonvulsifs, dont le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine et l'éthosuximide, ont été impliqués dans des échecs contraceptifs liés à l'utilisation des contraceptifs oraux. Ces agents induisent des enzymes microsomales hépatiques responsables du métabolisme des contraceptifs oraux, qui provoquent une accélération du métabolisme et une diminution de la concentration efficace des stéroïdes. On a également signalé qu'une augmentation de la globuline liant les stéroïdes sexuels se traduisait par une diminution de la concentration de progestérone libre. Comme ces

anticonvulsifs sont souvent prescrits à des femmes en âge de procréer, on leur recommande généralement une autre méthode de contraception. Certains experts suggèrent d'utiliser des contraceptifs oraux renfermant au moins 50 µg d'éthinylœstradiol. On doit peser les avantages de cette approche et les comparer au risque accru d'effets néfastes comme l'apparition de troubles thromboemboliques. On n'a signalé aucune interaction entre l'acide valproïque et les contraceptifs oraux.

Des agents anti-infectieux ont également été impliqués dans des échecs contraceptifs liés à l'utilisation des contraceptifs oraux. La rifampicine a été le premier médicament signalé comme interférant avec les contraceptifs oraux. Comme les anticonvulsifs, la rifampicine est un inducteur d'enzymes microsomaux hépatiques qui peut effectivement réduire le taux de stéroïdes. Un agent antifongique, la griséofulvine, peut également présenter des interactions semblables avec les contraceptifs oraux. On devrait indiquer aux femmes qui prennent en même temps des contraceptifs oraux et de la rifampicine ou de la griséofulvine qu'il peut y avoir des interactions entre ces deux types de médicaments et leur suggérer d'autres méthodes contraceptives.

Les interactions présumées entre les contraceptifs oraux et les antibiotiques à large spectre sont peut-être plus controversées. Plusieurs des mécanismes susmentionnés peuvent intervenir. Certains agents anti-infectieux peuvent causer une induction d'enzymes microsomaux hépatiques (comme avec la rifampicine et la griséofulvine). Les effets néfastes des antibiotiques, comme la diarrhée, peuvent accélérer le transit intestinal et diminuer l'absorption des contraceptifs oraux. Le troisième mécanisme a trait à l'effet des antibiotiques sur la flore bactérienne intestinale. On sait qu'environ 60 p. 100 de l'éthinylœstradiol est métabolisé lors de son premier passage dans le foie et que des dérivés conjugués sont excrétés dans la bile. Les bactéries intestinales hydrolysent les dérivés conjugués et libèrent de l'éthinylœstradiol qui est ensuite réabsorbé. Les modifications de la flore intestinale provoquées par les antibiotiques pourraient réduire cette recirculation entérohépatique de l'éthinylœstradiol.

On a rapporté plusieurs cas bien documentés de grossesse chez des femmes utilisant correctement des contraceptifs oraux qui ont pris en même temps des antibiotiques, notamment de l'ampicilline et de la tétracycline. Des échecs contraceptifs ont également été signalés avec le chloramphénicol, l'isoniazide, la néomycine, la nitrofurantoïne, la pénicilline V, les sulfonamides, l'érythromycine et le cotrimoxazole. Le nombre réel de cas signalés est faible comparativement au nombre de femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Toutefois, cela ne diminue en rien les incidences cliniques de cette interaction, bien que quelques femmes seulement soient touchées. Comme de nombreuses femmes prenant des contraceptifs oraux sont susceptibles de se voir prescrire des antibiotiques à l'occasion, la controverse s'étend également à la façon de conseiller ces femmes. Des experts estiment qu'il ne faut pas recommander d'utiliser une autre forme de contraception lorsque le traitement aux antibiotiques est court. D'autres croient que puisqu'il y a un risque potentiel d'interaction et qu'il est impossible de prédire quelles sont les femmes susceptibles d'y être exposées, il faut avertir

toutes les femmes du risque d'interaction et recommander des méthodes additionnelles de contraception. Il faut également avertir les femmes qui doivent subir un traitement aux antibiotiques à long terme, comme celles qui prennent de la tétracycline contre l'acné.

Il existe certains médicaments ou classes de médicaments dans le tableau 2 pour lesquels les preuves concernant la réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux sont douteuses. Les données les plus récentes sur l'interaction entre les contraceptifs oraux et le clofibrate indiquent que les contraceptifs oraux réduisent probablement davantage l'efficacité du clofibrate que le contraire (voir le tableau 3). Il en est probablement de même des analgésiques, en ce sens que les contraceptifs oraux réduisent en fait l'efficacité de l'aspirine et de l'acétaminophène (voir le tableau 3 sous antipyrétiques). On a signalé que l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux et de la phénylbutazone pouvait se traduire par une augmentation du taux de saignements intermenstruels. Bien qu'on ait déjà signalé que les antihistaminiques pouvaient réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, les résultats d'une étude pharmacocinétique sur les contraceptifs oraux, la doxylamine et la diphénhydramine ne l'ont pas corroboré. Les antimigraineux dans le tableau 2 désignent principalement les préparations à base d'ergotamine qui renferment également des barbiturates. Comme on l'a mentionné précédemment pour les anticonvulsifs, les barbiturates peuvent accélérer le métabolisme des contraceptifs oraux et réduire leur efficacité.

Il faut mentionner que certains médicaments peuvent en fait augmenter l'action et (ou) la concentration plasmatique des contraceptifs oraux. La littérature nous fournit peu de données sur ce type d'interactions, peut-être parce que les interactions sont susceptibles d'accroître l'efficacité des contraceptifs oraux. Toutefois, il ne faut pas écarter la possibilité d'une toxicité accrue des contraceptifs oraux. Deux interactions susceptibles de se produire valent d'être mentionnées. Lorsque de la vitamine C et des contraceptifs oraux sont administrés en même temps, on observe une augmentation des taux plasmatiques d'éthinylœstradiol. Cette situation ne devrait pas présenter de problème à moins que la femme ne cesse de prendre régulièrement de la vitamine C, ce qui pourrait faire chuter la concentration de stéroïdes dans le plasma. L'acétaminophène peut également augmenter la concentration d'éthinylœstradiol en diminuant son métabolisme lors de l'absorption. Encore là, aucune manifestation clinique n'est à craindre, à moins qu'une femme ne cesse brusquement de prendre des doses élevées d'acétaminophène. On recommande aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux en même temps que de la vitamine C ou de l'acétaminophène de diminuer graduellement la dose de ces médicaments si elles doivent cesser d'en prendre.

Comme on le voit dans le tableau 3, les contraceptifs oraux peuvent influencer sur l'efficacité d'autres médicaments. Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la concentration de certains facteurs de coagulation et réduire les taux d'antithrombine III, diminuant ainsi les effets des anticoagulants. Paradoxalement, les contraceptifs oraux peuvent également augmenter les effets des anticoagulants. Il est probablement préférable d'éviter l'utilisation concomitante de

ces médicaments. Les contraceptifs oraux peuvent également avoir un effet sur la concentration de théophylline dans le sang. Lorsque ces médicaments sont pris en même temps, on observe une diminution de 30 à 40 p. 100 de la clairance de la théophylline à cause d'une diminution de l'oxydation par les systèmes de cytochrome P-450 et P-448. Cet effet est plus important chez les fumeuses à cause de l'induction du métabolisme de la théophylline. L'usage du tabac à lui seul peut se traduire par une augmentation des effets néfastes des contraceptifs oraux sur l'appareil cardio-vasculaire. Le métabolisme de l'alcool est également touché chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Ces dernières éliminent l'éthanol moins rapidement, car jusqu'à 25 p. 100 de l'éthanol est métabolisé par des enzymes microsomaux hépatiques. On recommande donc aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux de ne pas augmenter leur consommation d'alcool.

En conclusion, les contraceptifs oraux sont parmi les médicaments les plus couramment utilisés au monde : environ 60 à 70 millions de femmes les utilisent. Bien que les contraceptifs oraux soient des composés très sûrs, ils peuvent présenter des interactions avec de nombreux autres médicaments, des interactions qui peuvent être à l'origine de grossesses non désirées. Lorsqu'on considère les multiples combinaisons de médicaments possibles, les effets pharmacologiques complexes des contraceptifs oraux et les taux d'échec d'environ 1 p. 100 qui leur sont associés, la situation ne peut que se compliquer davantage.

Le rôle des médecins et des pharmaciens est évidemment de bien renseigner les femmes, de discuter de toutes les implications de l'utilisation des contraceptifs oraux et d'être sensibles à leurs préoccupations. Il faut recueillir toutes les données concernant les médicaments pris par la patiente et ses maladies antérieures, et mesurer, le cas échéant, les concentrations sanguines des médicaments pouvant présenter des interactions avec les contraceptifs oraux. Étant donné les doutes qui entourent bon nombre de ces interactions médicamenteuses, il est très important d'individualiser le traitement.

Références

1. Back, D.J., Orme, M.L.E. «Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives», *Clin Pharmacokinetics*, 1990, 18 : 472-484.
2. Dickey, R.P. *Managing Contraceptive Pill Patients*, 7^e édition, Yuzpe, A.A. (dir.), Essential Medical Information Systems (EMS), Canada, 1993.
3. Fazio, A. «Oral contraceptive drug interactions: important considerations», *South Med J*, 1991, 84 : 997-1002.
4. Hansten, P.D., Horn, J.R. *Drug Interactions and Updates*, Applied Therapeutics Inc., Vancouver, WA (États-Unis), 1990.
5. Hatcher, R.A., Stewart, F., Trussell, J. et coll. *Contraceptive Technology*, 15^e édition, Irvington Publishers Inc., New York, NY, 1990.
6. Tatro, D.S. *Drug Interaction Facts: Facts and Comparisons*, Wolters Kluwer Co., St. Louis (MO), 1992.

7. Zuccero, F.J., Hogan, M.J. *Evaluations of Drug Interactions*, PDS Publishing Company, St. Louis (MO), 1992.
8. Stockley, I.H. (dir.), *Drug Interactions*, Blackwell Scientific Publications, Londres, 1991.
9. Halperin, J.A. (dir.), *USP DI, Drug Information for the Health Care Professional*, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, 1993.
10. Shenfield, G.M. «Oral contraceptives: Are drug interactions of clinical significance?», *Drug Saf*, 1993, 9 : 21-37.

Tableau 2 : *
Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Anticonvulsifs	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylœstradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métroindazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracycline	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémians	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbiturates Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Autres médicaments	**Phénylbutazone **Antihistaminiques **Analgésiques **Antimigraigneux Vitamine E	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	

* Adapté de Dickey R.P. (éd.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

** Référence au texte antérieur à la page 35

Tableau 3 : *
Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Adrénérurgique alpha-II	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certains patients toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsifs	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crise chez les épileptiques.	Utiliser une autre méthode.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Mesurer la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthylidopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Ralentissement du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Aspirine	L'aspirine peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à court terme.	Les patientes recevant un traitement à long terme à l'aspirine peuvent nécessiter qu'on augmente la dose.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra éventuellement augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra éventuellement diminuer la dose.

* Adapté de Dickey R.P. (ed.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

Tableau 3 (suite) :
Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme de l'acide folique.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépididine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépididine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables.	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires; p. ex dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B ₁₂ dans le sérum.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.

9. Complications liées à l'utilisation des contraceptifs oraux

Le contenu de cette section ne constitue pas une revue exhaustive des effets indésirables associés à l'usage des contraceptifs oraux. Il s'agit plutôt de présenter les connaissances actuelles dans des domaines d'intérêt majeur, notamment les effets des contraceptifs oraux sur l'appareil cardio-vasculaire, et l'éventuelle relation entre ces médicaments et l'apparition du cancer. On y examine également d'autres sujets d'intérêt courant. Nous espérons que ces renseignements aideront les médecins et leurs patientes à faire un usage judicieux des contraceptifs oraux.

Effets des contraceptifs oraux sur l'appareil cardio-vasculaire

Infarctus du myocarde

D'anciennes données sur l'utilisation des contraceptifs oraux contenant principalement 50 µg d'œstrogène ou plus semblaient indiquer que la prise de ces produits ajoutait d'importants facteurs de risque de maladies vasculaires¹⁻³. Toutefois, nombre de ces études n'ont pas tenu compte du tabagisme comme facteur confusionnel. Même dans les études plus anciennes, il n'y avait pas de corrélation entre l'incidence d'affections artérielles et la durée d'utilisation des contraceptifs oraux¹.

Des études plus récentes nous autorisent à penser qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde relié aux contraceptifs oraux combinés à faible dose⁴⁻⁶. Dans deux études cas-témoins menées dans des hôpitaux, Rosenberg et coll.⁵ et Thorogood et coll.⁶ ont déterminé que les contraceptifs oraux à faible dose n'augmentaient pas le risque relatif d'infarctus du myocarde, que ce soit pendant leur période d'utilisation ou après. Cependant, l'étude de Thorogood et coll.⁶ a mis en évidence une augmentation du risque d'infarctus par le tabagisme et l'utilisation de contraceptifs oraux.

Affections cérébro-vasculaires

Il semble y avoir une légère augmentation du risque d'accidents cérébro-vasculaires thrombotiques et hémorragiques chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux; le tabagisme accroît ce risque. On a constaté que le risque relatif d'accidents cérébro-vasculaires était de 3,2 pendant la période d'utilisation tandis qu'il s'élevait à 4,5 chez les anciennes utilisatrices. De plus, parmi les femmes décédées d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, 71 p. 100 des patientes

ayant déjà pris la pilule et 67 p. 100 des témoins étaient des fumeuses, tandis que pour l'ensemble des sujets, les non-fumeuses ne représentaient respectivement que 48 p. 100 et 40 p. 100 de ces deux catégories⁷.

Toute femme qui présente des symptômes neurologiques inexpliqués pouvant évoquer des événements thrombotiques ou hémorragiques devrait cesser d'utiliser des contraceptifs oraux. Ces signes d'alarme peuvent se traduire par un engourdissement passager d'un côté de la langue, des troubles de la parole, une perte de vision, une faiblesse périodique d'un membre, la transformation du caractère des accès de migraine ou les symptômes majeurs d'un accident cérébro-vasculaire. On ne recommande pas les contraceptifs oraux chez les femmes à risque connu d'affections cérébro-vasculaires, particulièrement chez celles qui sont plus âgées ou qui fument beaucoup.

Mécanisme de risque

Il est probable que l'augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires décrite ci-haut est reliée à l'augmentation du potentiel thrombogène chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, vraisemblablement en raison des taux pharmacologiques d'œstrogène synthétique dans les préparations. L'effet de premier passage hépatique obligatoire se traduit par une augmentation de la production de facteurs de coagulation et une diminution de l'activité fibrinolytique. Par contraste, l'utilisation de contraceptifs oraux peut, en fait, protéger contre l'athérogenèse, comme semblent l'indiquer les études menées par Clarkson et Adams chez le singe cynomolgus⁸⁻¹⁰. Dans ces études, on a constaté une diminution de la formation des plaques d'artériosclérose malgré des taux considérablement réduits de HDL-cholestérol, chez des singes recevant une alimentation athérogène et exposés aux taux d'œstrogène et de progestérone que libèrent les contraceptifs oraux^{8,9}. Le mécanisme de cet effet protecteur peut consister en un effet direct de l'œstrogène, qui bloquerait le dépôt de LDL-cholestérol sur la paroi du vaisseau sanguin¹⁰.

Thrombœmbolie veineuse

On note une augmentation de thrombophlébite superficielle, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. En effet, ces dernières présentent un risque de deux à quatre fois plus élevé pour ces affections; cependant, en raison de la possibilité d'une fausse détection lorsque le diagnostic clinique est seul utilisé, il pourrait y avoir surestimation du risque¹¹.

Il n'y a pas de corrélation entre la thrombœmbolie veineuse et la durée totale du traitement ou l'utilisation antérieure de contraceptifs oraux. De même, la présence de varices sans thrombose veineuse profonde antérieure ne constitue pas un facteur de risque¹¹.

Les femmes qui doivent subir une intervention chirurgicale majeure non urgente doivent cesser de prendre des contraceptifs oraux quatre semaines avant l'admission à l'hôpital. Si cette mesure s'avère impossible, un minimum de

précautions exige l'arrêt de la pilule le plus tôt possible et l'administration prophylactique d'héparine par voie sous-cutanée pendant le séjour à l'hôpital. En absence de complications, on peut reprendre les contraceptifs oraux deux semaines après la sortie.

Hypertension

De nombreux observateurs ont souligné l'association entre l'usage de contraceptifs oraux et une augmentation légère mais nette de la tension artérielle, particulièrement de la pression systolique, augmentation liée à l'âge de la patiente et à la durée d'utilisation¹²⁻¹³. L'hypertension ne survient qu'après trois à neuf mois de traitement. Par conséquent, toutes les femmes prenant des contraceptifs oraux devraient faire vérifier leur tension artérielle régulièrement durant la première année de traitement et à chaque consultation par la suite. On devrait leur conseiller également de signaler tout gain pondéral subit, indice de rétention hydro-sodée qui accompagne parfois une augmentation de la tension artérielle. En présence d'une nette élévation de la tension artérielle (20 mm de Hg pour la pression systolique ou 10 mm de Hg pour la pression diastolique), il faut cesser les contraceptifs oraux et prescrire une autre méthode. Chez les femmes jeunes et en bonne santé, la tension artérielle reviendra habituellement à la normale dans les trois mois. La contraception orale peut alors être reprise, mais avec prudence et sous étroite surveillance. Si la tension artérielle ne revient pas à la normale, ou si elle augmente de nouveau à la reprise du traitement, cette méthode de contraception peut favoriser l'apparition précoce d'une affection vasculaire hypertensive et, par conséquent, ne devrait pas être utilisée.

Malgré les faits exposés ci-dessus, on peut prescrire des contraceptifs oraux aux femmes jeunes et en bonne santé qui souffrent d'hypertension légère et stable, à condition de vérifier fréquemment la tension artérielle. Le Comité ne recommande pas les contraceptifs oraux aux femmes qui souffrent d'hypertension modérée ou grave.

Références

1. Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study, «Further analyses of mortality in oral contraceptive users», *Lancet*, 1981, i : 541-546.
2. Salonen, J.T. «Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young women», *Acta Med Scand*, 1982, 212 : 141-144.
3. Petitti, D.B., Wingerd, J., Pellegrin F. et coll. «Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, non-contraceptive estrogens, and other factors», *JAMA*, 1979, 242 : 1150-1154.
4. Thorneycroft, I.H. «Oral contraceptives and myocardial infarction», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 1393-1397.
5. Rosenberg, L., Palmer, J.R., Lesko, S.M., Shapiro, S. «Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction», *Am J Epidemiol*, 1990, 131 : 1009-1016.

6. Thorogood, M., Mann, J., Murphy, M., Vessey, M. «Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case-control study», *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, 98 : 1245-1253.
7. Ramcharan, S., Pellegrin, F.A., Ray, R.M. et coll. «The Walnut Creek contraceptive drug study», *J Reprod Med*, 1980, 25(suppl) : 355-356 et 360-363.
8. Adams, M.R., Clarkson, T.B., Shively, C.A. et coll. «Oral contraceptives, lipoproteins, and atherosclerosis», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 1388-1393.
9. Clarkson, T.B., Shively, C.A., Morgan, T.M. et coll. «Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys», *Obstet Gynecol*, 1990, 75 : 217-222.
10. Wagner, J.D., Clarkson, T.B., St Clair, R.W. et coll. «Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys», *J Clin Invest*, 1991, 88 : 1995-2002.
11. Carter, C., Gent, M. «The epidemiology of venous thrombosis», dans Colman, R.W., Hirsh, J., Marder, V.J. et coll. (dir.), *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, J.B. Lippincott, Philadelphie, PA, 1982 : 805-819.
12. Royal College of General Practitioners, *Oral Contraceptives and Health*, Pitman, Londres, 1974.
13. Fisch, I.R., Frank, J. «Oral contraceptives and blood pressure», *JAMA*, 1977, 237 : 2499-2503.

Effets des contraceptifs oraux sur la carcinogénèse

Introduction

La relation possible entre les contraceptifs oraux et la carcinogénèse est difficile à évaluer pour plusieurs raisons. Il s'écoule souvent une période latente de cinq à trente ans entre l'exposition à un agent carcinogène et la détection du cancer. Les œstrogènes et les progestatifs exercent divers effets selon les tissus. Ces effets peuvent varier d'une personne à l'autre et selon l'âge de l'utilisatrice.

Le cancer du sein et les néoplasies du col utérin sont assez répandus. On peut étudier de nombreux sous-groupes de patientes dont l'âge, les antécédents familiaux et les caractéristiques de fécondité sont différents. Certaines des relations mises en évidence peuvent sembler statistiquement significatives, mais n'être dues qu'au hasard.

L'association entre les contraceptifs oraux et les néoplasies a été étudiée au cours des trente dernières années. Le premier rapport sur la contraception au moyen des stéroïdes et les néoplasies a été publié en 1978 par un Groupe scientifique de l'OMS qui a reconnu l'importance et la nature complexe de ce problème. Les auteurs ont recommandé de faire d'autres recherches sur la population, principalement des études cas-témoins et de suivi¹. Cette recommandation a été suivie de nombreuses études épidémiologiques qui n'ont pas donné de résultats concordants en raison de difficultés méthodologiques liées à la carcinogénèse des contraceptifs oraux. Ces difficultés proviennent du grand nombre de variables à contrôler pour éviter les biais et obtenir des résultats significatifs. En dépit de ces obstacles, des progrès ont été accomplis. L'observation la plus constante est le fait que les contraceptifs oraux combinés réduisent le risque de cancer ovarien épithélial et de cancer de l'endomètre. On signale également les observations

suivantes : aucune augmentation constante du risque de cancer invasif du col utérin, une augmentation légère du risque de cancer du sein suite à une utilisation prolongée avant l'âge de 35 ans, une forte relation entre l'usage de contraceptifs oraux et le risque d'adénome hépatique et une augmentation du risque de cancer du foie.

À la lumière de ces observations, l'étude de la relation entre les contraceptifs oraux et les néoplasies devrait prendre en considération les faits suivants:

- Il y a une longue période de latence entre l'exposition à un agent carcinogène et l'apparition d'une néoplasie.
- Les différents effets des œstrogènes et des progestatifs sur les tissus se compliquent de la multiplicité de préparations contenant des doses variables de ces deux hormones.
- Les formulations ont changé avec les années et il n'est pas sûr que l'utilisatrice se rappelle des préparations prescrites des années plus tôt.
- À part la durée du traitement, le moment de l'utilisation (en relation avec l'apparition des règles, les grossesses et la ménopause) peut s'avérer crucial.
- Comme les hormones stéroïdiennes sont probablement des promoteurs plutôt que des initiateurs de la carcinogenèse, le moment où on utilise les contraceptifs oraux peut être important.
- Étant donné que tous les cancers ont probablement de multiples causes, les études devraient prendre en considération l'interaction des divers facteurs de risque.

Col utérin

De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur le risque relatif de néoplasies du col chez les utilisatrices de contraceptifs oraux et la possibilité d'une interaction carcinogène positive avec le virus du papillome humain (VPH)²⁻⁵. Nombre de ces études ont donné des résultats peu probants². Selon un groupe de chercheurs espagnols qui ont évalué quarante-neuf études épidémiologiques, il existe de nombreuses difficultés méthodologiques dans ce domaine de recherche. De nombreuses variables sont difficiles à mesurer (p.ex. le comportement sexuel) et ceci peut causer des biais considérables pouvant entraîner des résultats non concordants³. Maintes études n'ont pu révéler de lien étiologique entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le cancer du col². Par contre, certaines semblent indiquer une légère augmentation du risque reliée à l'utilisation à long terme^{6,7}.

L'étude de la corrélation avec le cancer intraépithélial du col donne des résultats discordants. Selon certaines études, il n'y a pas d'augmentation du risque^{8,9} tandis que d'autres ne permettent pas de conclure^{10,11}. L'hypothèse selon laquelle les contraceptifs oraux augmenteraient significativement le risque d'adénocarcinome du col a été examinée dans plusieurs études et les résultats ont été peu probants¹. Les données d'une étude récente menée à l'Université de l'Alberta ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle les contraceptifs oraux entraîneraient la différenciation d'un cancer du col en adénocarcinome endocervical¹². On a signalé que les femmes infectées par le VPH et prenant des contraceptifs oraux ne présentaient pas un risque accru de cancer du col⁴.

En résumé, il existe de nettes différences entre la pathogénèse du cancer pavimenteux et celle de l'adénocarcinome du col utérin. Faute de données fiables, on ne peut établir de preuve concluante concernant une relation éventuelle entre les contraceptifs oraux et l'adénocarcinome du col. Comme les facteurs de risque du cancer du col comprennent des caractéristiques psychosociales et comportementales également reliées à l'usage des contraceptifs oraux, l'interprétation des résultats doit tenir compte de l'interaction de ces facteurs confusionnels, ce qui crée des difficultés méthodologiques. Cette limitation est particulièrement pertinente, étant donné le rôle des infections transmises sexuellement dans la cause du cancer pavimenteux du col utérin.

Endomètre

On considère que le principal facteur de risque du cancer de l'endomètre est une hyperœstrogénie prolongée associée à l'absence d'exposition périodique à la progestérone¹³. Jusqu'ici, 14 études épidémiologiques ont examiné le risque relatif de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. La plupart de ces études font état d'un effet protecteur des œstroprogestatifs en ce qui a trait à ce cancer, l'effet le plus marqué ayant été observé chez les femmes de moins de 60 ans¹⁴. La protection est de longue durée et persiste même 15 ans ou plus après l'arrêt des contraceptifs oraux⁴. Les résultats de deux vastes études menées aux États-Unis^{15,16} montrent que l'effet protecteur est le même pour différentes formulations. On n'a pu conclure à une association entre les contraceptifs oraux et l'hyperplasie complexe (adénomateuse) de l'endomètre, d'une part, et les léiomyomes utérins, d'autre part^{17,18}.

En résumé, les contraceptifs oraux procurent une protection importante, de longue durée, contre le cancer de l'endomètre avant l'âge de 60 ans.

Ovaire

Le vaste ensemble d'articles épidémiologiques portant sur les contraceptifs oraux et le cancer primitif des ovaires a été analysé par Stanford du *Fred Hutchinson Cancer Research Center*¹⁹. Après avoir passé en revue de nombreuses études, l'auteur a conclu que les femmes ayant utilisé les contraceptifs oraux à un moment quelconque présentaient une réduction du risque de cancer ovarien épithélial d'environ 30 p. 100. Si le traitement a duré cinq ans ou plus, la réduction s'élève à 50 p. 100. Ces résultats sont les mêmes pour les tumeurs ovariennes épithéliales malignes ou de faible potentiel malin (cas limite) ainsi que pour tous les principaux sous-types histologiques. L'effet protecteur persiste pendant au moins 10 ans après l'arrêt des contraceptifs oraux. Cette réduction du risque touche toutes les femmes des pays développés et en voie de développement. Ces résultats ne comprennent pas les tumeurs ovariennes non épithéliales ni les tumeurs ovariennes bénignes, y compris les tératomes et les cystadénomes. On observe une réduction du risque avec toutes les formulations.

En résumé, on ne peut conclure à une quelconque relation entre les contraceptifs oraux et les tumeurs ovariennes bénignes ou les cancers ovariens non épithéliaux. Un effet protecteur contre le cancer épithélial de l'ovaire a été démontré chez les femmes qui ont à un moment quelconque utilisé ces produits.

Foie

On a rapporté des cas de tumeurs bénignes du foie chez de jeunes femmes après l'introduction des contraceptifs oraux²⁰. Ces observations ainsi que les données de deux études cas-témoins semblent indiquer une forte relation entre les contraceptifs oraux et l'adénome hépatocellulaire²¹. En se basant sur des rapports de cas sporadiques, on a également suggéré que l'utilisation des contraceptifs oraux pouvait augmenter le risque d'hyperplasie nodulaire focale²². Au cours de la dernière décennie, on a publié de nombreux rapports de cas de tumeurs malignes du foie chez de jeunes utilisatrices de la pilule. Cette association a par la suite été étudiée dans de nombreuses études cas-témoins dont Rosenberg a publié une excellente revue²¹. L'auteur a conclu que chez les populations à faible risque (p.ex. en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest), il y a une forte association positive entre l'hépatome et les contraceptifs oraux, et que le risque augmente en proportion de la durée d'utilisation. Comme cette augmentation survient dans les populations à faible prévalence, il est probable que l'incidence du cancer primitif du foie imputable aux contraceptifs oraux soit faible également. Dans les pays où l'incidence du cancer du foie est élevée, il n'y a pas d'association entre l'usage à court terme de la pilule et le risque d'hépatome, et on observe un très faible risque de cholangiome.

En résumé, il existe une forte association positive entre l'usage des contraceptifs oraux et l'incidence des adénomes hépatiques. De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'utilisation des contraceptifs oraux, particulièrement l'utilisation à long terme, s'accompagne d'une augmentation du risque de cancer primitif du foie. La plus forte augmentation s'observe chez les populations à faible risque. Par conséquent, le nombre de cas de cancer du foie attribuables à l'usage de contraceptifs oraux au Canada est probablement faible, ce cancer étant extrêmement rare. La relation entre l'hyperplasie nodulaire focale et les contraceptifs oraux n'est pas complètement établie.

Sein

Les hormones endogènes sont nécessaires au développement normal du sein. Après l'introduction des contraceptifs oraux, on s'est inquiété du lien potentiel entre les hormones exogènes et le cancer du sein¹. Au cours des 20 dernières années, environ cinquante études épidémiologiques ont examiné cette hypothèse. Récemment, ces études ont fait l'objet de quelques excellentes revues critiques en épidémiologie²³⁻²⁶. Les auteurs ont classifié séparément les résultats d'études cas-témoins et de cohortes en relation avec de nombreuses variables utilisées pour le calcul du risque relatif de cancer du sein chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux²³⁻²⁵. Ces études étaient caractérisées par de vastes

échantillons de population pour la plupart, ainsi que par différents groupes d'âge et différentes expositions aux contraceptifs oraux, et elles ont été menées dans des pays développés ou en voie de développement.

L'analyse de ce vaste ensemble d'articles épidémiologiques a donné plusieurs conclusions importantes. On s'entend généralement sur le fait que la plupart des études ne révèlent aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes de pays développés qui ont à un moment quelconque utilisé les contraceptifs oraux, même pour une longue durée ou longtemps après l'utilisation^{1,23}. Cependant, certains indices donnent à penser que les contraceptifs oraux peuvent augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes des pays en voie de développement et chez les jeunes femmes présentant des lésions bénignes du sein²³. En outre, quelques études révèlent des augmentations faibles mais statistiquement significatives du risque de cancer du sein chez les jeunes femmes préménopausées ayant fait usage à long terme de la pilule^{23,24}. Le risque reste inchangé en présence de différentes formulations de contraceptifs oraux¹.

Bien que la grande majorité des études n'aient pas révélé d'association entre les contraceptifs oraux et une augmentation globale du risque de cancer du sein, des analyses menées sur des sous-groupes ont mis en évidence une augmentation de ce risque chez les femmes de moins de 45 ans. Le risque relatif, qui est d'environ 1,5, s'accroît avec la durée du traitement. Cette augmentation du risque est modeste et elle ne touche pas la majorité des cas de cancer du sein, qui surviennent surtout après cinquante ans.

Les études sur le rôle des contraceptifs oraux en relation avec l'âge pendant l'utilisation de ces derniers ou avec la première grossesse à terme ont donné des résultats peu probants. De plus, les études sur le rôle de la pilule dans la cause du cancer du sein se sont révélées non concluantes en ce qui concerne des facteurs de risque bien établis tels que les antécédents familiaux, la nulliparité et l'apparition précoce des règles. Elles n'ont pas permis non plus de lier le développement du cancer à des composants spécifiques des contraceptifs oraux ni d'incriminer quelque formulation que ce soit.

Autres sites

Bien qu'on ait signalé un lien entre les contraceptifs oraux et d'autres cancers, tels que le mélanome malin, le cancer colo-rectal, le cancer de la vésicule biliaire et des tumeurs de l'hypophyse, il n'existe pas de preuves que ces produits en augmentent le risque.

Résumé

En résumé, l'observation la plus constante a été que les contraceptifs oraux combinés réduisent le risque de cancer ovarien épithélial et de cancer de l'endomètre. Parmi les autres observations signalées, mentionnons : aucune augmentation du

risque de carcinome cervical invasif, une légère augmentation du risque de cancer du sein après usage à long terme, une relation étroite entre l'utilisation des contraceptifs oraux et le risque d'adénome hépatique, et une faible augmentation du risque de cancer du foie.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé, *La contraception par les stéroïdes et le risque de néoplasmes*, Série de Rapports techniques n° 619, OMS, Genève, 1978.
2. Brinton, L.A. «Oral contraceptives and cervical neoplasia», *Contraception*, 1991, 43 : 581-595.
3. Sillero-Arenas, M., Rodriguez-Contreras, R., Delgado-Rodriguez, M. et coll. «Patterns of research. Oral contraceptives and cervical cancer», *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1991, 70 : 143-148.
4. Negrini, B.P., Schiffman, M.H., Kurman, R.J. et coll. «Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix», *Cancer Res*, 1990, 50 : 4670-4675.
5. Hildesheim, A., Reeves, W.C., Brinton, L.A. et coll. «Association of oral contraceptive use and human papillomaviruses in invasive cervical cancers», *Int J Cancer*, 1990, 45 : 860-864.
6. Beral, V., Hannaford, P., Kay, C. «Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study», *Lancet*, 1988, ii : 1331-1335.
7. «WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives», *Br Med J*, 1985, 290 : 961-965.
8. La Vecchia, C., Decarli, A., Fasoli, M. et coll. «Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study», *Br J Cancer*, 1986, 54 : 311-317.
9. Molina, R., Thomas, D.B., Dabancens, A. et coll. «Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile», *Cancer Res*, 1988, 48 : 1011-1015.
10. Brock, K.E., Berry, G., Brinton, L.A. et coll. «Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma-in-situ of the uterine cervix in Sydney», *Med J Aust*, 1989, 150 : 125-130.
11. Reeves, W.C., Brinton, L.A., Brenes, M.M. et coll. «Case control study of cervical cancer in Herrera province, Republic of Panama», *Int J Cancer*, 1985, 36 : 55-60.
12. Honore, L.H., Koch, M., Brown, L.B. «Comparison of oral contraceptive use in women with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix», *Gynecol Obstet Invest*, 1991, 32 : 98-101.
13. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L., *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4^e édition, Saunders, 1989.
14. Schlesselman, J.J. «Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus», *Contraception*, 1991, 43 : 557-579.
15. Henderson, B.E., Casagrande, J.T., Pike, M.C. et coll. «The epidemiology of endometrial cancer in young women», *Br J Cancer*, 1983, 47 : 749-756.
16. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, «Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer», *JAMA*, 1987, 257 : 796-800.

17. Kreiger, N., Marrett, L.D., Clarke, E.A. et coll. «Risk factors for adenomatous endometrial hyperplasia: A case-control study», *Am J Epidemiol*, 1986, 123 : 291-301.
18. Ross, R.K., Pike, M.C., Vessey, M.P. et coll. «Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives», *Br Med J*, 1986, 293 : 359-362.
19. Stanford, J.L. «Oral contraceptives and neoplasia of the ovary», *Contraception*, 1991, 43 : 543-556.
20. Klatskin, G. «Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives», *Gastroenterology*, 1977, 73 : 386-394.
21. Rosenberg, L. «The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use», *Contraception*, 1991, 43 : 643-652.
22. Prentice, R.L., Thomas, D.B. «On the epidemiology of oral contraceptives and disease», *Adv Cancer Res*, 1987, 49 : 285-401.
23. Thomas, D.B. «Oral contraceptives and breast cancer: Review of the epidemiologic literature», *Contraception*, 1991, 43 : 597-642.
24. Khoo, S.K., CHICK, P. «Sex steroid hormones and breast cancer: is there a link with oral contraceptives and hormone replacement therapy?», *Med J Aust*, 1992, 156 : 124-132.
25. Stampfer, M.I., Colditz, G.A. «The epidemiology of oral contraceptives and breast cancer», *Adv Contracept*, 1990, 6(suppl), p. 27-34 discussion 35.
26. Romieu, I., Berlin, J.A., Colditz, G. «Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis», *Cancer*, 1990, 66 : 2253-2263.

Effets des contraceptifs oraux sur la grossesse et les anomalies fœtales

Le risque de complications de la grossesse survenant à la suite de l'ingestion d'hormones sexuelles femelles était une question fort controversée durant les années 1970^{1,2}. Ces hormones ont été utilisées dans le traitement de plusieurs affections comme les menaces d'avortements ou les avortements à répétition, l'accouchement prématuré, l'infécondité et la dysménorrhée. Toutefois, c'est comme contraceptifs oraux qu'elles sont le plus couramment utilisées.

Pour évaluer les risques associés à l'usage des contraceptifs oraux, il faut distinguer a) la grossesse qui se produit immédiatement après l'interruption du contraceptif de b) l'utilisation de la pilule au cours d'un cycle fertile ou après la conception, la méthode contraceptive ayant échoué.

Grossesses survenant immédiatement après l'interruption d'un contraceptif oral

Après l'interruption des contraceptifs oraux, il peut s'écouler plusieurs mois avant le rétablissement d'un cycle normal d'ovulation. L'usage de la pilule ne mène pas à l'infécondité permanente. Dans le cas d'une grossesse se produisant immédiatement après l'arrêt des contraceptifs oraux, il faut envisager un effet résiduel qui pourrait entraver les fonctions physiologiques, et influencer ainsi la maturation des ovocytes, ou les propriétés de l'endomètre.

Les résultats de la détermination des protéines plasmatiques et des hormones stéroïdes semblent indiquer que bien que la plupart des femmes ovulent au cours du cycle qui suit l'arrêt de la pilule, le pic, ou la montée, d'hormone lutéinisante qui provoque la rupture du follicule et la libération de l'ovocyte pendant ce cycle est légèrement retardé. Donc, le premier cycle peut être plus long que d'habitude et durer même jusqu'à six semaines.

Il est recommandé aux femmes qui interrompent l'usage des contraceptifs oraux d'attendre un cycle avant de concevoir. Cette période d'attente permettra a) le retour à la normale des taux sanguins d'une variété de produits (enzymes, vitamines, minéraux et éléments) et b) un calcul plus facile de l'âge gestationnel en utilisant la date du début des dernières règles. Il est aussi souhaitable pour ces femmes de faire vérifier leur état d'immunisation antirubéoleuse avant d'interrompre les contraceptifs oraux. Les femmes devraient s'assurer que leur régime alimentaire fournit une quantité adéquate d'acide folique avant la conception en raison de l'association bien connue entre un déficit en acide folique et des malformations du tube neural.

La conception qui se produit tôt après l'interruption des contraceptifs oraux n'est pas associée à un risque plus élevé d'avortement spontané³. Les avortements qui se produisent ne présentent pas un taux plus élevé d'anomalies chromosomiques³⁻⁵ malgré le fait qu'on ait déjà signalé un excédent de triploïdie⁶. Une étude prospective portant sur environ 33 000 grossesses a montré que le risque de malformations congénitales n'est pas plus élevé chez les enfants conçus durant le mois suivant l'interruption des contraceptifs oraux⁷.

En résumé, les conceptions survenant immédiatement après l'arrêt des contraceptifs oraux n'entraînent pas de risque plus élevé pour le fœtus⁸.

Utilisation des contraceptifs oraux pendant et après un cycle fertile

En 1981, un comité scientifique de l'Organisation mondiale de la Santé avait conclu qu'il n'y avait pas évidence claire de risque de malformations congénitales et que si ce risque existait, il était très faible et probablement lié aux malformations du cœur et des membres⁸. Depuis, d'importantes études prospectives ont montré qu'il n'y a pas de risque plus élevé d'atrophie des membres^{9,10} ou de malformations congénitales du cœur¹⁰. Selon certaines indications, le risque de malformations congénitales majeures serait trois fois plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses⁷.

L'importante étude prospective portant sur environ 33 000 grossesses, citée plus haut dans la présente section, a aussi montré que le risque d'anomalies chromosomiques n'était pas plus élevé¹¹ lorsque les contraceptifs oraux sont interrompus juste avant la conception ou encore lorsqu'ils sont utilisés pendant le cycle de conception.

Références

1. Rothman, K.J., Fyler, D.C., Goldblatt, A. et coll. «Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease», *Am J Epidemiol*, 1979, 109 : 433-439.
2. Janerich, D.T., Piper, J.M., Glebatis, D.M. «Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects», *N Engl J Med*, 1974, 291 : 697-700.
3. Mishell, D.R. Jr, «Contraception», *N Engl J Med*, 1989, 320 : 777-787.
4. Boué, J.G., Boué, A., Lazar, P. et coll. «Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal abnormalities», *Am J Obstet Gynecol*, 1973, 116 : 806-812.
5. Lauritsen, J.G. «The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortion», *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1975, 54 : 261-264.
6. Carr, D. «Chromosome studies in selected spontaneous abortions. 1. Conception after oral contraceptives», *Journal de l'Association médicale canadienne*, 1970, 103 : 343-348.
7. Harlap, S., Shiono, P.H., Ramcharan, S. «Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception», *Int J Fertil*, 1985, 30 : 39-47.
8. Organisation mondiale de la Santé : *Les effets des hormones sexuelles femelles sur le développement fœtal et la santé de l'enfant*, Série de rapports techniques n° 657, OMS, Genève, 1981 : 1-76.
9. Kallen, B. «A prospective study of some aetiological factors in limb reduction defects in Sweden», *J Epidemiol Comm Health*, 1989, 43 : 86-91.
10. Bracken, M.B. «Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies», *Obstet Gynecol*, 1990, 76 : 552-557.
11. Harlap, S., Shiono, P.H., Ramcharan, S. et coll. «Chromosomal abnormalities in the Kaiser-Permanente Birth Defects Study, with special reference to contraceptive use around the time of conception», *Teratology*, 1985, 31 : 381-387.

Effets des contraceptifs oraux sur le système endocrinien

Les gonadotrophines, les stéroïdes ovariens et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)

Les contraceptifs oraux agissent en perturbant le cycle reproducteur normal. Il y a suppression de la maturation folliculaire et du développement cyclique de l'endomètre, ce dernier devenant plus mince et moins glandulaire. La glaire cervicale est également altérée : elle devient épaisse et visqueuse et beaucoup moins pénétrable par les spermatozoïdes.

Bien que les stéroïdes interviennent à toutes ces étapes de la reproduction, leur principal site d'action est au niveau de l'hypothalamus. L'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante hypophysaires étant supprimées, il s'ensuit une inhibition de l'ovulation. Il y a également une diminution de la stéroïdogénèse ovarienne. L'administration de contraceptifs oraux combinés ne contenant pas plus de 50 µg d'œstrogène provoque des pics irréguliers d'hormone lutéinisante pendant tout le cycle de traitement¹. Cependant, il existe des preuves que la réserve hypophysaire de gonadotrophines est épuisée par les contraceptifs oraux. Après l'ingestion de contraceptifs contenant des œstrogènes synthétiques à faible

ou à forte dose, la réponse hypophysaire à la stimulation de la gonadolibérine est significativement déprimée chez les utilisatrices de la pilule comparativement aux témoins, même après amorçage à la gonadolibérine². Les études utilisant de faibles doses d'éthinylœstradiol ($EE \leq 35 \mu g$) avec l'un des nouveaux progestatifs montrent une diminution significative de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculostimulante et une forte inhibition de l'œstradiol sérique^{3,4}. Des études récentes prouvent également que les contraceptifs oraux à faible dose diminuent efficacement la testostérone et l'androstènedione sériques³.

Étant donné que les nouvelles formulations de contraceptifs oraux contiennent moins de progestatifs et que les nouveaux progestatifs possèdent une activité androgénique faible ou nulle, ou même une certaine activité anti-androgénique, les réactions associées à ces produits s'expliquent par leur contenu en œstrogène plutôt que par leur activité progestative. Les œstrogènes modifient les concentrations de globulines de transport telles que la globuline liant les hormones sexuelles, la transcortine et la globuline liant la thyroxine, cet effet étant fonction de la dose. En présence d'œstroprogestatifs, ces globulines sont donc sensibles au caractère œstrogénique des composants stéroïdiens de ces contraceptifs. Plusieurs rapports ont fait état d'une augmentation marquée de la globuline liant les hormones sexuelles avec la prise de contraceptifs oraux à faible dose⁴⁻⁷. Les nouveaux progestatifs sont associés à une augmentation du double ou du triple des taux de cette hormone comparativement aux anciennes formulations, ce qui semble traduire un effet œstrogénique plutôt qu'androgénique. Comme la globuline liant la testostérone est la principale protéine à remplir cette fonction dans le sérum, il y a une diminution appréciable de testostérone libre et biodisponible associée à ces préparations de contraceptifs oraux. En fait, on a trouvé qu'une pilule triphasique à faible dose atténuait efficacement la légère activité hyperandrogénique présente dans l'acné postpubertaire⁵. Les nouveaux contraceptifs oraux contenant un progestatif doté de propriétés anti-androgéniques ont également prouvé leur efficacité à neutraliser les états hyperandrogéniques chez les femmes souffrant d'hirsutisme⁶ ou du syndrome de Stein-Leventhal⁷.

La corticotrophine, les stéroïdes surrénaliens et la transcortine

Les effets des œstrogènes ou des progestatifs sur la sécrétion de corticotrophine n'ont pas fait l'objet d'études approfondies. L'une des premières études a signalé des concentrations plasmatiques quotidiennes moyennes de corticotrophine significativement plus faibles chez des femmes traitées par un contraceptif oral à forte dose comparativement à des femmes non traitées pouvant ovuler⁸. Les études initiales et actuelles montrent également une diminution du sulfate de déhydroépiandrostérone chez les utilisatrices de contraceptifs oraux^{5-7,9}. Une étude plus récente a décrit une augmentation de la réactivité corticosurrénalienne à la corticotrophine exogène chez les femmes prenant des contraceptifs oraux à faible dose¹⁰. Cependant, il n'existe pas de preuves d'une association entre une insuffisance corticosurrénalienne et l'usage de contraceptifs oraux, et la réaction hypophysio-surrénalienne au stress ne semble pas changée.

Fait à signaler, plusieurs études ont fait état d'une augmentation significative du cortisol plasmatique total chez les femmes prenant des contraceptifs oraux¹⁰. Selon toute probabilité, le principal effet d'un contraceptif oral combiné est dû à une augmentation de la fraction de cortisol liée à des protéines, dépourvue d'effet hormonal¹¹⁻¹². L'une des premières études semblait indiquer que les taux de cortisol libre et actif sont augmentés par les œstroprogestatifs¹³. Les deux composants des contraceptifs oraux (œstrogène et progestatif) participeraient à l'augmentation de cortisol libre : l'œstrogène réduit la capacité du foie à métaboliser le cortisol et le progestatif peut déplacer le cortisol de la transcortine. Bien qu'on ne dispose pas de données sur le cortisol libre en présence des nouveaux contraceptifs oraux, la situation serait probablement la même. L'augmentation du cortisol libre expliquerait la diminution de la corticotrophine par une rétroaction négative du cortisol non lié. D'un autre côté, l'administration de contraceptifs oraux ne donne lieu à aucun signe clinique d'augmentation de l'activité des glucocorticoïdes.

L'influence des œstroprogestatifs sur la fonction des minéralocorticoïdes surrénaliens a récemment fait l'objet d'une revue par Lemay et coll.¹¹ L'effet des contraceptifs oraux sur l'aldostérone semble provenir essentiellement de l'action des œstrogènes sur le système rénine-angiotensine. Il n'y a pas d'effet direct sur la surrénale. L'aldostérone est faiblement liée à la transcortine.

La thyrotropine et les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent sous forme de thyroxine (T₄) et de triiodothyronine (T₃). La plus grande partie des hormones thyroïdiennes en circulation est liée à la globuline liant la thyroxine, tandis que moins de 0,1 p. 100 circule sous forme non liée ou libre. Comme on l'a déjà signalé, l'ingestion d'œstrogènes synthétiques stimule la production par le foie de protéines globulaires, notamment la globuline liant la thyroxine. Par conséquent, l'usage de contraceptifs oraux augmente la concentration totale de T₄. Toutefois, la concentration de T₄ libre reste inchangée; cette mesure combinée à celle de la thyrotropine fournit une évaluation précise de la fonction thyroïdienne.

Bien que les contraceptifs oraux puissent causer une altération de certaines épreuves de la fonction thyroïdienne, ces changements ne donnent lieu à aucune manifestation clinique chez les utilisatrices. Cependant, il est très important que le clinicien connaisse les effets de la pilule sur les épreuves de laboratoire lorsqu'il doit évaluer des patientes sous traitement.

La raison pour laquelle les contraceptifs oraux n'entraînent ni hyperthyroïdie ni hypothyroïdie est vraisemblablement due au fait que le composant œstrogénique augmente la fraction protéique, mais non le taux de thyroxine libre (forme active). Ce phénomène provoque également l'effet inverse observé dans l'épreuve de fixation de T₃ sur résine.

Selon le contenu en œstrogène/progestatif, les concentrations sériques de T₄ totale peuvent augmenter de quelque 20 p. 100 et, inversement, la fixation de T₃ sur résine peut diminuer d'environ 10 p. 100. L'indice de thyroxine libre et le taux réel de T₄ restent les mêmes. Ces changements ressemblent à ceux qu'on observe en début de grossesse.

Lorsque le médicament est retiré, il peut s'écouler de six à dix semaines avant que les taux d'hormones thyroïdiennes ne reviennent aux valeurs originales. Les dosages radioimmunologiques de la thyrotropine et de la T₃ donnent des résultats inchangés ou légèrement élevés.

La prolactine, l'hormone somatotrope et les adénomes hypophysaires

Il est bien établi que les œstrogènes stimulent la sécrétion de prolactine (PRL). Cependant, l'effet des progestatifs sur la PRL circulante n'est pas encore bien compris. On a constaté que dans 42 cas d'adénomes hypophysaires confirmés par examen histologique, 74 p. 100 des patientes avaient présenté une aménorrhée ou une galactorrhée en relation immédiate avec l'usage ou l'interruption de contraceptifs oraux, ou encore après l'accouchement¹⁵. En outre, il existe des données laissant croire qu'il existe de petites tumeurs hypophysaires chez 10 p. 100 de la population. Plusieurs études ont tenté d'évaluer les effets des contraceptifs oraux sur la PRL circulante. Des études initiales portant sur des préparations contenant 50 µg d'éthinylœstradiol ont signalé une augmentation de la fréquence de l'hyperprolactinémie¹⁶. Dans des études plus récentes sur des préparations ne contenant pas plus de 35 µg d'éthinylœstradiol, la PRL n'était pas élevée, ou alors seulement de façon épisodique¹⁷⁻¹⁹.

L'association éventuelle entre l'usage de contraceptifs oraux et les adénomes producteurs de prolactine a récemment fait l'objet d'une revue par Milne et Vessey²⁰. D'après les études chez les animaux, l'état des connaissances sur l'action des œstrogènes sur les cellules sécrétrices de prolactine dans l'hypophyse normale et dans les tumeurs hypophysaires ainsi que les études cliniques non contrôlées, il semble que les contraceptifs oraux provoquent l'apparition de tumeurs hypophysaires ou en accélèrent la croissance. Cependant, il existe peu de données confirmant une augmentation réelle de l'incidence et l'hypothèse d'une telle association n'a été étayée par aucune étude cas-témoin ou de cohortes²¹.

En ce moment, il est raisonnable d'affirmer qu'il n'existe aucune preuve confirmant une relation de cause à effet entre l'usage de contraceptifs oraux et les prolactinomes hypophysaires. Cependant, l'aménorrhée, symptôme révélateur courant de cette affection, sera masquée par l'habituelle hémorragie de retrait provoquée par un contraceptif oral. Par conséquent, le Comité pense que l'apparition d'une galactorrhée au cours de l'utilisation d'un contraceptif oral mérite une investigation.

Il est également établi que la prise d'œstrogènes stimule la sécrétion d'hormone somatotrope tant chez les hommes que chez les femmes. Même une dose très faible d'éthinylestradiol cause une augmentation significative de l'activité pulsatile de l'hormone somatotrope chez des filles d'âge prépubertaire souffrant du syndrome de Turner²². Une étude récente utilisant un contraceptif oral à faible dose a révélé un changement de la sécrétion d'hormone somatotrope qui se traduisait par des pics plus faibles survenant à une fréquence plus élevée²³. On peut associer l'altération de la sécrétion d'hormone somatotrope par les hormones sexuelles à certains effets métaboliques des contraceptifs oraux, touchant principalement le foie. En effet, on pourrait lier certains effets hépatiques de la pilule, notamment les effets sur la synthèse de substrats, des lipoprotéines de haute densité et de basse densité, de divers facteurs de coagulation et de l'anti-thrombine III, au changement de la sécrétion d'hormone somatotrope provoquée par les stéroïdes sexuels durant le traitement plutôt qu'à une action directe des stéroïdes sur les hépatocytes. Actuellement, toutefois, on ne dispose pratiquement d'aucune information sur l'influence de divers progestatifs sur la sécrétion d'hormone somatotrope.

Aménorrhée survenant pendant l'utilisation de contraceptifs oraux

Sur le plan physiologique, les contraceptifs oraux combinés à faible dose, qui comportent une dose quotidienne de progestatif, limitent le développement de l'endomètre. Ordinairement, cet effet se traduit simplement par une réduction des pertes menstruelles. Cependant, chez certaines patientes, la suppression de l'endomètre est telle qu'il ne peut survenir d'hémorragie de retrait. Dans ce cas, la possibilité d'une grossesse doit être rapidement exclue. L'épreuve à la gonadotrophine chorionique humaine de la fraction b (b-hCG) réalisée sur un échantillon des urines du matin ou, préférablement, sur un échantillon sanguin est une épreuve qui contribue fortement à dissiper les doutes.

Évidemment, il est important de reprendre rapidement le traitement contraceptif dès que la possibilité de la grossesse est éliminée. Cette forme bénigne d'aménorrhée n'est pas liée à l'apparition de l'aménorrhée dite aménorrhée post-contraceptive et n'a pas d'incidence sur la fécondité future. Une fois la grossesse exclue, il ne semble pas que le risque de grossesse soit plus élevé par la suite, à condition que la patiente continue de prendre les contraceptifs oraux tel que prescrit.

Dans les cas où l'aménorrhée persistante entraîne une perturbation émotionnelle, il peut s'avérer nécessaire de choisir un contraceptif oral contenant plus d'œstrogène.

Aménorrhée postcontraceptive

On a signalé que le taux d'aménorrhée durant plus de trois mois après l'arrêt des contraceptifs oraux ne dépassait pas 1 p. 100, ce qui est très semblable au taux d'aménorrhée spontanée chez les non-utilisatrices²⁴.

Les femmes ayant des antécédents de troubles menstruels (p. ex. oligoménorrhée) ou de variations pondérales très marquées sont beaucoup plus susceptibles de souffrir d'aménorrhée postcontraceptive. La plupart des articles médicaux s'entendent sur le fait que l'aménorrhée spontanée et l'aménorrhée postcontraceptive représentent la même affection; une investigation complète est nécessaire si l'aménorrhée a duré plus de six mois²⁵⁻²⁶. La probabilité qu'apparaisse une aménorrhée postcontraceptive ne semble pas être reliée à la durée d'utilisation des contraceptifs oraux. Par conséquent, on pense que des antécédents de troubles menstruels ne constituent pas une contre-indication à la prise de contraceptifs oraux. Il est regrettable que tant de femmes cultivent un sentiment de culpabilité face à leur fécondité lorsque survient une aménorrhée. On devrait tenter de dissiper ces craintes en les assurant qu'avec un traitement, leur pronostic serait le même que si elles n'avaient pas eu recours aux contraceptifs oraux; le lien avec ces produits est dû au hasard et ils n'ont aucun rôle causal dans le problème de fécondité.

Il peut survenir une aménorrhée et une galactorrhée chez les femmes qui cessent d'utiliser les contraceptifs oraux. Avant de les traiter, il est essentiel de procéder à une investigation approfondie.

Références

1. Thomas, K., Ferrin, J. «Suppression of the midcycle LH surge by a low dose mestranol-lynestrol oral combination», *Contraception*, 1972, 6 : 1-16.
2. Mishell, D.R. Jr, Kletzky, O.A., Brenner, P.F. et coll. «The effect of contraceptive steroids on hypothalamic-pituitary function», *Am J Obstet Gynecol*, 1977, 128 : 60-74.
3. Falsetti, L., Schivardi, M.R., Prandini, D. «A new low-dose estrogen oral contraceptive combination: effect on endocrine parameters and lipid status», *Contraception*, 1987, 36 : 489-497.
4. Refn, H., Kjaer, A., Lebech, A.M. et coll. «Metabolic changes during treatment with two different progestogens», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 374-377.
5. Lemay, A., Dodin, S., Grenier, R. et coll. «Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and dl-norgestrel», *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71 : 8-14.
6. Porcile, A., Gallardo, E. «Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives», *Fertil Steril*, 1991, 55 : 877-881.
7. Falsetti, L., Galbignani, E. «Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome», *Contraception*, 1990, 42 : 611-619.
8. Carr, B.R., Parker, R. Jr, Madden, J.D. et coll. «Plasma levels of adrenocorticotropin and cortisol in women receiving oral contraceptive steroid treatment», *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 49 : 346-349.
9. Madden, J.D., Milewich, L., Parker, C.R. et coll. «The effect of oral contraceptive treatment on the serum concentration of dehydroisoandrosterone sulfate», *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 32 : 380-384.
10. Fujimoto, V.Y., Villanueva, A.L., Hopper, B. et coll. «Increased adrenocortical responsiveness to exogenous ACTH in oral contraceptive users», *Adv Contracept*, 1986, 2 : 343-353.
11. Lemay, C., Julien, R., Bréault, J.L. et coll. «Influence des estroprogestatifs sur la sécrétion des hormones corticosurréaliennes», *Annales de Biologie Clinique*, 1989, 47 : 620-628.

12. Dibbelt, L., Knuppen, R., Jutting, G. et coll. «Group comparison of serum ethinyl estradiol, SHBG and CBG levels in 83 women using two low-dose combination oral contraceptives for three months», *Contraception*, 1991, 43 : 1-21.
13. Burke, C.W. «Biologically active cortisol in plasma of estrogen treated and normal subjects», *Br Med J*, 1969, 2 : 798-800.
14. Sourna, J.A., Green, P.J., Coppage, A.T. et coll. «Changes in thyroid function in pregnancy and with oral contraceptive use», *South Med J*, 1981, 74 : 684-687.
15. Sherman, B.M., Schlechte, J., Halmi, N.S. et coll. «Pathogenesis of prolactin-secreting pituitary adenomas», *Lancet*, 1978, 2 : 1019-1021.
16. Luciano, A.A., Barry, M.S., Chapler, F.K. et coll. «Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study», *Obstet Gynecol*, 1985, 65 : 506-510.
17. Josimovich, J.B., Lavenhar, M.A., Devanesan, M.M. et coll. «Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication», *Fertil Steril*, 1987, 47 : 785-791.
18. Rojanasakul, A., Sirimongkolkasem, R., Piromsawadi, S. et coll. «Effects of combined ethinylestradiol and desogestrel on hormone profiles and sex hormone binding globulin in women with polycystic ovarian disease», *Contraception*, 1987, 36 : 633-640.
19. Jung-Hoffmann, C., Heidt, F., Kuhl, H. et coll. «Effect of two oral contraceptives containing 30 µg gestodene or 150 µg desogestrel upon various hormonal parameters», *Contraception*, 1988, 38 : 593-603.
20. Milne, R., Vessey, M. «The association of oral contraception with kidney cancer, colon cancer, gallbladder cancer (including extrahepatic bile duct cancer) and pituitary tumours», *Contraception*, 1991, 43 : 667-693.
21. Wingrave, S.J., Kay, C.R., Vessey, M.P. «Oral contraceptives and pituitary adenomas», *Br Med J*, 1980, 280 : 685-686.
22. Mauras, N., Rogol, A.D., Veldhuis, J.C. «Specific time-dependent actions of low-dose ethinyl estradiol administration on the episodic release of growth hormone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in prepubertal girls with Turner's syndrome», *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69 : 1053-1058.
23. Karlsson, R., Edén, S. et Von Schoultz, B. «Altered growth hormone secretion during oral contraception», *Gynecol Obstet Invest*, 1990, 30 : 234-238.
24. Berger, G.S., Taylor, R.N., Treloar, A.E. «The risk of post-pill amenorrhea», dans Keith, L.G., Kent, D.R., Berger, G.S. et coll. (dir.), *The Safety of Fertility Control*, Springer Publishing Co., New York, NY, 1980, p. 88-94.
25. Dickey, R.P., Berger, G.S. «Diagnosis and treatment of post-pill amenorrhea», dans Keith, L.G., Kent, D.R., Berger, G.S. et coll. (dir.), *The Safety of Fertility Control*, Springer Publishing Co., New York, NY, 1980, p. 95-103.
26. «The pill: combined oral contraceptives», dans Hatcher, R.A., Stewart, F., Trussel, J. et coll. (dir.), *Contraceptive Technology*, 15^e édition 1990-1992, Irvington Publishers, New York, NY, 1990, p. 227-299.

Effets des contraceptifs oraux sur les infections

Considérations d'ordre général

Les contraceptifs oraux semblent affecter la flore cervicale. Chez les femmes en bonne santé, on a isolé du col utérin d'utilisatrices de la pilule un nombre plus élevé d'organismes aérobies et un nombre significativement plus élevé d'organismes anaérobies¹. Une prédominance d'anaérobies dans la flore du col utérin peut être liée à l'activité sexuelle ou à une modification du milieu cervical chez les utilisatrices. Ce phénomène devrait être considéré comme normal chez les femmes en bonne santé et sexuellement actives.

Diverses bactéries ont été isolées de l'endomètre de femmes en bonne santé ne présentant aucun symptôme. L'usage de contraceptifs oraux ne semble pas modifier la flore endométriale².

Candida albicans

Le taux d'infection par *Candida albicans* a presque doublé au cours de la dernière décennie aux États-Unis. En outre, on a observé une augmentation significative de candidoses causées par des espèces autres que *albicans*³. Cependant, il n'est pas facile d'établir une relation entre l'usage de contraceptifs oraux et les vaginites mycosiques. Il est probable que ces médicaments n'entraînent pas une augmentation du risque d'infections par *Candida*, considéré comme un organisme opportuniste secondaire^{4,5}. Les conclusions tirées des diverses publications sur le sujet diffèrent selon la façon dont l'information a été obtenue.

Chez les femmes qui ovulent, c'est pendant la phase lutéale, lorsque l'adhérence de *Candida* aux cellules épithéliales du vagin est la plus forte, que l'infection est la plus courante⁶. L'état hormonal peut affecter la pathogénicité de *Candida* en modulant la réponse immunitaire⁶. En soi, la progestérone ne semble pas exercer d'influence sur *Candida* mais elle peut supprimer la réponse immunitaire cellulaire, qui constitue la défense naturelle contre cet organisme⁶⁻⁸. En effet, la progestérone supprime l'activité anti-*Candida* des lymphocytes T, ce qui favorise la prolifération du microorganisme et l'apparition de symptômes chez des porteuses qui n'en avaient pas présenté jusque-là^{7,8}. Les candidoses vaginales récidivantes peuvent constituer le premier symptôme chez des femmes VIH-positives.

Les femmes prenant des contraceptifs oraux ne montrent pas de fluctuations marquées des taux de progestérone et d'œstrogène. Cependant, toute situation causant une immunosuppression localisée dans le vagin peut augmenter le risque d'infections symptomatiques chez les femmes qui y sont susceptibles.

Chlamydia trachomatis

L'infection génitale à *Chlamydia* est une affection d'importance majeure au Canada. Les statistiques de 1990 révèlent des taux d'infection élevés chez les jeunes adultes, de l'ordre de 3 000/100 000 chez les femmes âgées de 15 à

19 ans⁹. Ces taux sont trois fois plus élevés que ceux de la gonorrhée et sont probablement sous-estimés étant donné qu'il n'est pas obligatoire de signaler cette infection.

Plusieurs études montrent que les utilisatrices de contraceptifs oraux présentent un risque significativement plus élevé de devenir infectées par *Chlamydia trachomatis*¹⁰⁻¹². Le risque augmente au moins du double¹³ et semble être relié à une ectopie cervicale, courante chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux¹². *Chlamydia trachomatis* a une grande affinité pour l'épithélium cylindrique du canal cervical. On a postulé que l'exposition de cet épithélium à *Chlamydia* augmentait le risque d'infection génitale. En fait, avant de devenir actif, l'organisme doit s'attacher à cet épithélium. On croit généralement que cette augmentation du risque d'infection cervicale est liée à celle du risque de salpingite aiguë à *Chlamydia*. Toutefois, en raison de données inadéquates ou insuffisantes¹⁴, certains auteurs mettent en doute la possibilité d'une augmentation du risque d'infection par *Chlamydia* chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

Une étude récente arrive à une conclusion différente et suggère que les contraceptifs oraux pourraient avoir un effet protecteur contre la salpingite aiguë chez les femmes infectées par *Chlamydia trachomatis*¹⁵. Toutefois, cette conclusion a été critiquée parce que les données étaient insuffisantes; on a évoqué la possibilité que les contraceptifs oraux diminuent le taux de salpingite aiguë clinique mais pas celui de l'infection asymptomatique¹⁶.

La prévalence d'infections à *Chlamydia trachomatis* chez les femmes qui prennent la pilule souligne la pertinence d'un programme de dépistage sélectif dans la population à risque¹⁷. Pour éviter que l'infection ne se propage, il est important de traiter toutes les personnes qui ont eu des contacts sexuels avec la patiente infectée.

Virus de l'immunodéficience humaine

Le mode de transmission le plus fréquent du virus d'immunodéficience humaine (VIH; virus du sida) dans le monde est le contact hétérosexuel. Le taux de transmission d'un partenaire infecté à un partenaire non infecté est très variable, allant de 9 p. 100 à 50 p. 100. Toutefois, ce taux semble également être influencé par plusieurs facteurs associés, y compris l'usage de contraceptifs oraux et la présence d'ulcères génitaux^{18,19}.

Une étude menée dans une population à haut risque a montré que les femmes prenant des contraceptifs oraux devenaient séropositives à un rythme plus élevé que les non-utilisatrices et que le risque d'infection était plus élevé chez celles qui avaient utilisé des contraceptifs oraux sans interruption tout au long de l'étude²⁰. Les mêmes données ont révélé une association indépendante entre l'usage de contraceptifs oraux, les ulcères génitaux et la séroconversion. Le mécanisme proposé est relié à la fréquence d'ectopie cervicale associée à cette forme de contraception. L'activité sexuelle peut facilement perturber l'épithélium cylindrique cervical, ce qui causerait une rupture de la continuité de la muqueuse

et un plus grand risque d'infection par le VIH. Cette augmentation du risque est également associée à la présence d'une infection du col par *Chlamydia trachomatis*, ainsi que d'autres MTS, qui semblent faciliter le processus d'infection par le VIH. L'utilisation de condoms abolit complètement le risque associé aux ulcères génitaux. Les observations de l'étude précédente doivent être interprétées avec prudence et peuvent ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population. D'autres études sont nécessaires. En attendant, pour obtenir une protection adéquate contre le VIH et les autres MTS, ainsi qu'une méthode de contraception efficace, il est fortement recommandé d'avoir recours au condom avec les autres méthodes contraceptives, y compris l'utilisation des contraceptifs oraux.

Virus du papillome humain

Les infections par le virus du papillome humain (VPH), particulièrement celles de types 16 et 18, ont été incriminées comme l'une des causes du cancer du col. Leur relation éventuelle à l'usage des contraceptifs oraux est matière à discussion. Certaines études ont signalé une forte association entre l'infection du col par le VPH et cette méthode contraceptive^{21,22}. Les contraceptifs oraux peuvent activer d'autres facteurs de risque, tels que l'infection par le VPH, ou agir comme cocarcinogènes. Ils peuvent changer le milieu hormonal et modifier la réponse immunitaire au VPH²¹.

Par contre, d'autres auteurs mettent en doute une association entre les contraceptifs oraux et le VPH en raison de l'insuffisance de données²³. Cette question mérite une investigation plus poussée. Entre-temps, les données actuelles ne justifient pas de modifier les recommandations sur le recours aux contraceptifs oraux chez les femmes dont les résultats au test de Papanicolaou sont anormaux.

Neisseria gonorrhœae

Le taux d'infections génitales par *Neisseria gonorrhœae* a subi une baisse constante pendant la dernière décennie au Canada²⁴. Cependant, on note une augmentation de la résistance au traitement : un nombre croissant d'isolats de *Neisseria* montrent une résistance à la pénicilline et à la tétracycline²⁵.

Des études antérieures ont mis en évidence une réduction du taux de salpingites gonococciques aiguës parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux comparativement aux non-utilisatrices^{26,11}. Une étude semble indiquer que les adolescentes qui prennent la pilule ne présentent pas un risque plus élevé de contracter une infection du col par *Neisseria gonorrhœae*²⁷. Toutefois, une étude récente n'a pu établir de relation entre les contraceptifs oraux et la salpingite aiguë chez les femmes présentant une cervicite gonococcique et a conclu qu'ils n'offraient pas de protection contre la salpingite gonococcique¹⁶. Par contre, d'autres auteurs avancent l'hypothèse que les contraceptifs oraux augmentent le risque d'infection cervicale par *Neisseria gonorrhœae*; le mécanisme en cause dans ce cas ne serait cependant pas relié à l'ectopie cervicale¹³.

Neisseria gonorrhœae reste présent dans la population jeune et sexuellement active; cette infection nécessite une investigation appropriée qu'on devrait également effectuer pour les autres MTS, en particulier pour *Chlamydia trachomatis*.

Vaginite bactérienne

La vaginite bactérienne est actuellement l'infection vaginale la plus répandue aux États-Unis³. L'utilisation de contraceptifs oraux ne semble pas avoir d'effets sur sa fréquence⁴. En fait, les contraceptifs oraux ont peut-être même un effet protecteur sur les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène, maintenant ainsi un pH acide dans le vagin³.

Trichomonas vaginalis

Les infections à *Trichomonas* ont diminué d'environ 40 p. 100 au cours des 20 dernières années³. L'effet des contraceptifs oraux sur ce type d'infection est favorable. En effet, ils ont un effet protecteur, probablement en raison du maintien d'un pH acide dans le vagin, un phénomène relié à la présence du lactobacille dont la croissance est favorisée par les contraceptifs oraux.

Références

1. Haukkamaa, M., Strandén, P., Jousimies-Somer, H., Siitonen, A. «Bacterial flora of the cervix on women using different methods of contraception», *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 154 : 520-524.
2. Hemsell, D.L., Obregon, V.L., Heard, M.C., Nobles, B.J. «Endometrial bacteria in asymptomatic nonpregnant women», *J Reprod Med*, 1989, 34 : 872-874.
3. Kent, H.L. «Epidemiology of vaginitis», *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165 : 1168-1176.
4. Mardh, P. «The vaginal ecosystem», *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165 : 1163-1168.
5. Davidson, F. «The pill does not cause "thrush"», *Br J Obstet Gynaecol*, 1985, 92 : 1265-1266.
6. Kalo-Klein, A., Witkin, S.S. «Candida albicans: cellular immune system interactions during different stages of the menstrual cycle», *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161 : 1132-1136.
7. Berstein, G.S., Nakamura, R.M. «Manipulation of hormone replacement therapy in the management of recurrent Candida vulvovaginitis in post menopausal women», Déclaration lors de la 9^e rencontre internationale de la International Society for STD Research, Banff, 1991.
8. Witkin, S.S., Jeremias, J., Ledger, W.J. «A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis», *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 81 : 412-446.
9. Gully, P.R., Rwetsiba, D. «New data on chlamydial infection in Canada», Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada, Déclaration lors de la 9^e rencontre internationale de la International Society for STD Research, Banff, 1991.
10. Washington, A.E., Gove, S., Schacter, J., Sweet, R.L. «Oral contraceptives, Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease. A word of caution about protection», *JAMA*, 1985, 253 : 2246-2250.

11. Avonts, D., Sercu, M., Heyerick, P. et coll. «Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study», *Sex Trans Dis*, 1990, 17 : 23-29.
12. Louv, W.C., Austin, H., Perlman, J., Alexander, W.J. «Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections», *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160 : 396-402.
13. Roy, S. «Non barrier contraceptives and vaginitis and vaginosis», *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165 : 1240-1244.
14. Grimes, D.A., Mishell, D.R. Jr, «Oral contraceptives and infection rates», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162 : 1121-1122.
15. Wolner-Hanssen, P., Eschenbach, D.A., Paavonen, J. et coll. «Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraception use», *JAMA*, 1990, 263 : 54-59.
16. Washington, A.E., Padian, N.S., Hearts, N., Schacter, J. «Risk of chlamydial PID and oral contraceptives», lettre au rédacteur, *JAMA*, 1990, 264 : 2072-2073.
17. Cumming, D.C., Kieren, D. et Cumming, C.E. «Chlamydia trachomatis. Clinical aspects of preventing tubal infertility», *Médecin de famille canadien*, 1992, 38 : 2647-2655.
18. Minkoff, H.L., Dehovitz, J.A. «Care of women infected with the human immunodeficiency virus», *JAMA*, 1991, 266 : 2253-2258.
19. Quinn, T.C. «Heterosexual epidemiology of HIV», Déclaration lors de la 9^e rencontre internationale de la International Society for STD Research, Banff, 1991.
20. Plummer, F.A., Simonsen, J.N., Cameron, D.W. et coll. «Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type I», *J Infect Dis*, 1991, 163 : 233-239.
21. Ley, C., Bauer, H.M., Reingold, A. et coll. «Determinants of genital human papillomavirus infection in young women», *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83 : 997-1003.
22. Brinton, L.A., Huggins, G.R., Lehman, H.F. et coll. «Long-term use of oral contraceptives, and risk of invasive cervical cancer», *Int J Cancer*, 1986, 38 : 339-344.
23. Narod, S.A., Miller, A.B. «Oral contraception and genital-tract malignancy», *Lancet*, 1989, i : 376-377.
24. Gully, P.R., Rwetsiba, D.K. «La blennorragie au Canada : tendances de 1980-1989», *Can Dis Weekly Rep*, 1991, 17 : 105-109.
25. Carballo, M., Pauze, M., Dillon, J.R. «Augmentation du nombre des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une double résistance à médiation plasmidique à la tétracycline et à la pénicilline.», *Can Dis Weekly Rep*, 1990, 16 : 219-222.
26. Rubin, G.L., Ory, H.W., Layde, P.M. «Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease», *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 144 : 630-635.
27. Oh, M.K., Feinstein, R.A., Soileau, E.J. et coll. «Chlamydia trachomatis cervical infection and oral contraceptive use among adolescent girls», *J Adolesc Health Care*, 1989, 10 : 376-381.

Effets oculaires des contraceptifs oraux

De nombreux articles font état d'effets oculaires indésirables associés à l'usage de contraceptifs oraux^{1,2}. L'intolérance au port de lentilles cornéennes, se traduisant par un inconfort subjectif et un changement de l'acuité visuelle, est due

à un œdème de la cornée provoqué par une rétention aqueuse. Le recours à des contraceptifs oraux à faible dose et le port de lentilles cornéennes souples ont réduit la fréquence de cet effet indésirable.

La migraine ophtalmique est très rare. La perte de vision peut être due à une ischémie cérébrale ou à des épisodes d'occlusion vasculaire rétinienne tels que l'hémorragie, la thrombose et le spasme artériel. Ces troubles, ainsi que la migraine focale associée à des anomalies du champ visuel, constituent des contre-indications à l'utilisation des contraceptifs oraux³.

On devrait conseiller aux patientes qui ne peuvent tolérer les lentilles cornéennes d'arrêter de les porter et de subir une évaluation ophtalmologique complète. Il peut s'avérer nécessaire de réajuster les lentilles. Chez les utilisatrices migraineuses dont les symptômes oculaires augmentent en fréquence et en gravité, il faut procéder à un examen ophtalmologique pour rechercher des signes de changements rétiens, vasculaires ou neurologiques. En cas d'altération soudaine de l'acuité visuelle ou du champ de vision, il faut déterminer s'il y a occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, ou de leurs rameaux, et renvoyer ces patientes à un spécialiste qui entreprendra un traitement. On devrait interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on décèle une de ces affections.

Références

1. Royal College of General Practitioners, *Oral Contraceptives and Health*, Pitman, Londres, 1974.
2. Radnot, M., Follmann, P. «Ocular side-effects of oral contraceptives», *Ann Clin Res*, 1973, 5 : 197-204.
3. Kleinman, R., *Hormonal Contraception*, International Planned Parenthood Federation, Londres, 1990, p. 41.

Effets des contraceptifs oraux sur la migraine

Les observations ci-dessous semblent indiquer que les hormones sexuelles femelles jouent un rôle important dans la cause de la migraine; l'œstrogène a notamment été incriminé¹ :

- Alors que le rapport femme/homme pour les cas de migraine est de 1/1 avant la puberté, il s'élève à 3/1 chez les adultes.
- La plupart des femmes souffrant de migraines ont ces épisodes au cours de leurs menstruations. La vraie migraine menstruelle survient exclusivement pendant les menstruations et représente environ 15 p. 100 de tous les cas chez les femmes en âge de procréer.
- Bien que la migraine puisse s'aggraver en début de grossesse, il y a souvent une amélioration pendant la grossesse.
- Dans la période entourant la ménopause, les migraines peuvent augmenter ou diminuer.

Les céphalées constituent un symptôme fréquent chez les utilisatrices de contraceptifs oraux et peuvent être suffisamment graves pour justifier l'arrêt du traitement². Des études menées chez des patientes souffrant régulièrement de migraines ont montré que les accès augmentent en fréquence et en gravité chez celles prenant des contraceptifs oraux³. Il est essentiel de distinguer la migraine véritable d'une céphalée due à une autre cause. Le mécanisme par lequel les contraceptifs oraux exacerbent les symptômes de la migraine n'est pas connu; cependant, l'augmentation de la fréquence et de la gravité des symptômes devrait cesser à l'arrêt du traitement si la migraine est vraiment reliée à ces médicaments.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, la migraine survient à peu près au moment du saignement de retrait pendant la période où la pilule n'est pas prise. La question du lien entre les contraceptifs oraux et la migraine est encore débattue¹ : les neurologues ont tendance à rapporter un effet indésirable tandis que d'autres médecins signalent aucun effet ou encore rapportent une amélioration⁴.

On peut prescrire des contraceptifs oraux aux femmes qui ont présenté des symptômes de migraine dans le passé étant donné que ce ne sont pas toutes les patientes qui auront une exacerbation des symptômes. Lorsqu'on prescrit la pilule à une femme qui souffre de migraines, il faut noter soigneusement toute augmentation de la gravité des symptômes. Le cas échéant, la patiente doit cesser de prendre le médicament.

On rapporte des cas isolés où l'usage de contraceptifs oraux a été lié à l'exacerbation des symptômes de migraine et à l'apparition d'insuffisance des artères rétiniennes et cérébrales. Selon le *Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women*⁵, la migraine accroît le risque d'accident cérébro-vasculaire, qu'il y ait ou non utilisation de contraceptifs oraux. On devrait considérer la forte migraine et la migraine focale s'accompagnant de symptômes d'ischémie cérébrale comme des contre-indications relatives à l'usage des contraceptifs oraux.

Références

1. Silberstein, S.D., Merriam, G.R. «Estrogens, progestins, and headache», *Neurology*, 1991, 41 : 786-793.
2. Larsson-Cohn, U., Lundberg, P.O. «Headache and treatment with oral contraceptives», *Acta Neurol Scand*, 1970, 46 : 267-278.
3. Goldzieher, J.W., Moses, L.E., Averkin, E. et coll. «A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives», *Fertil Steril*, 1971, 22 : 609-623.
4. Kappius, R.E.K., Goolkasian, P. «Group and menstrual phase effect in reported headaches among college students», *Headache*, 1987, 27 : 491-494.
5. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women, Oral contraceptives and stroke in young women, *JAMA*, 1975, 231 : 718-722.

Effets des contraceptifs oraux sur la dépression

L'étude randomisée à double insu réalisée par Cullberg et coll.¹ et l'étude de cohortes prospective du *Royal College of General Practitioners*² semblent indiquer une augmentation de 10 à 15 p. 100 de la dépression chez les utilisatrices de contraceptifs oraux comparativement aux non-utilisatrices. Cependant, des études plus récentes n'ont pu montrer d'association entre les contraceptifs oraux et la dépression³. Ce résultat peut être dû à la diminution du contenu hormonal des contraceptifs oraux actuellement prescrits (de 30 à 35 µg d'œstrogène).

Chang et coll.⁴ signalent que la dépression reliée à l'usage des contraceptifs oraux ne se caractérise pas par d'autres symptômes classiques de la dépression tels que le sentiment de culpabilité, la faible estime de soi, le désespoir et la tristesse. C'est plutôt le mécontentement qui caractérise les troubles émotifs que l'on associe à un état dépressif. Ce mécontentement s'exprime par de la colère et de la frustration à l'égard des effets indésirables de la pilule, tant les effets physiques comme les saignements, le gain de poids et les céphalées, que les effets sur le plan émotif comme la contrariété d'avoir à prendre un médicament chaque jour ou les craintes face aux dangers possibles de la pilule.

Les opinions diffèrent quant au composant des contraceptifs oraux qui serait associé à la dépression. D'une part, la progestérone à large dose produit un effet sédatif. D'autre part, l'œstrogène peut diminuer la production de sérotonine par l'intermédiaire d'une carence en vitamine B₆.

Peu importe le composant en cause, que ce soit l'œstrogène, le progestatif ou les deux, on insiste beaucoup moins sur le symptôme de dépression actuellement. Il semble que ceci soit dû à la réduction graduelle de la quantité des deux stéroïdes dans les contraceptifs oraux récemment mis sur le marché. Dans la *Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study*, le risque relatif de dépression névrotique chez les femmes prenant des contraceptifs oraux augmente avec une dose croissante d'œstrogène⁵. Toutefois, on n'a pu dans cette étude évaluer correctement ou éliminer l'influence possible des progestatifs contenus dans les divers contraceptifs oraux.

Comme la dépression, les sautes d'humeur et le mécontentement sont des états courants; on peut s'attendre à les rencontrer indépendamment de l'utilisation des contraceptifs oraux chez les femmes qui seraient prédisposées à la dépression, à la fatigue et à l'irritabilité prémenstruelle. On ne croit pas que les contraceptifs oraux influencent l'apparition des symptômes prémenstruels⁶; par ailleurs, la libido a tendance à augmenter lorsqu'il y a protection contre la conception.

À la lumière de l'association entre la dépression et les stéroïdes hormonaux décrite ci-dessus, on peut prescrire des contraceptifs oraux aux femmes qui semblent présenter une perturbation émotive ou qui ont des antécédents de psychose ou de dépression. Cependant, il faut surveiller de près ces patientes, de façon à pouvoir baser le choix du traitement ultérieur sur leur réponse individuelle.

Références

1. Cullberg, J. «Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen-estrogen combinations: a double blind comparison with a placebo», *Acta Psychiatr Scand*, 1972, 236(suppl), p. 1-86.
2. Royal College of General Practitioners, *Oral Contraceptives and Health*, Pitman, Londres, 1974.
3. Slap, G.B. «Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause», *J Adolesc Health Care*, 1981, 2 : 53-64.
4. Chang, A.M.Z., Chick, P., Milburn, S. «Mood changes as reported by women taking the oral contraceptive pill», *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1982, 22 : 78-83.
5. Kay, C.R. «The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: Some recent observations», *Clin Obstet Gynaecol*, 1984, 11 : 759-786.
6. Hallman, J. «The premenstrual syndrome – an equivalent of depression?», *Acta Psychiatr Scand*, 1986, 73 : 403-411.

Changements métaboliques et modification des résultats aux épreuves de laboratoire liés aux contraceptifs oraux

Métabolisme des glucides

Le glucose constitue une source d'énergie chez les individus sains et normaux. Des changements des taux de glucose et d'insuline ont été incriminés dans l'apparition de l'athérosclérose et du diabète, et sont associés à une augmentation de la fréquence des coronaropathies et des troubles vasculaires chez les femmes en âge de procréer. Des variations du métabolisme des glucides ainsi que des changements du taux sérique d'insuline et d'hormone somatotrope ont été observés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux; en outre, à l'épreuve de tolérance au glucose, on a rapporté une augmentation du taux d'altérations ou de valeurs caractéristiques du diabète, mais il est rare qu'un diabète vrai s'ensuive. Les contraceptifs oraux combinés à faible dose peuvent provoquer des changements des paramètres métaboliques des glucides tels qu'une glycémie et une insulinémie élevées. L'ampleur de ces changements dépend du type de progestatif et de la dose utilisée¹.

Certains chercheurs ont constaté que la tolérance au glucose se détériorait chez quelques-unes des femmes prenant des contraceptifs oraux mais l'importance clinique de ce changement n'est pas certaine. L'étude du *Royal College of General Practitioners*² n'a pas révélé d'augmentation du risque de diabète sucré parmi les utilisatrices, que ce soit pendant ou après la période d'utilisation ou encore, pour une longue période d'utilisation.

On sait que les hormones stéroïdiennes ovariennes modifient le métabolisme des glucides. Ainsi, dans des études effectuées chez les animaux, les œstrogènes ont un effet sur le métabolisme des glucides; cependant, cet effet dépend apparemment du type d'œstrogène, du régime posologique et du bilan glucidique de l'animal sous traitement. D'après les données sur l'humain, les œstrogènes n'exercent pas toujours le même effet sur la tolérance au glucose et la sécrétion

d'insuline. On peut observer une baisse de la glycémie à jeun, une altération de la gluconéogenèse, une augmentation du glycogène hépatique, et une réduction de la glycogénolyse. La progestérone et les progestatifs augmentent la sécrétion d'insuline et stimulent la réponse du pancréas.

Comme semblent l'indiquer les études chez les animaux, les discordances observées dans les études chez l'humain peuvent s'expliquer par des variations de la nature chimique des contraceptifs oraux, de la dose des composants, de la sensibilité individuelle à l'action métabolique des stéroïdes et du bilan des glucides de la patiente. En 1963, Waine et coll.³ ont rapporté que les contraceptifs oraux diminuaient la tolérance au glucose administré oralement. Différents auteurs ont observé une augmentation de la glycémie à jeun pouvant aller jusqu'à 25 p. 100 et une diminution de la tolérance au glucose chez 18 à 77 p. 100 des femmes prenant la pilule. L'intolérance au glucose était plus prononcée dans l'épreuve par voie orale que dans celle par voie intraveineuse. Des études longitudinales menées chez des femmes normales prenant des contraceptifs oraux à faible dose ont montré, dans l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale, une augmentation de l'aire sous la courbe de concentration du glucose allant de 0 à 418 p. 100. Ces différences de pourcentage sont pour la plupart très significatives, même après normalisation selon l'âge, le poids, le tabagisme, l'ingestion d'alcool, l'exercice, et les antécédents familiaux de diabète et d'affections cardiaques. La dose de progestatif montre un effet constant sur la réponse au glucose et à l'insuline. Ce sont les doses de progestatif les plus élevées qui exercent le plus grand effet. Les réponses définies par les concentrations de peptide C confirment la différence relative de la réponse insulinique et montrent que les augmentations de la sécrétion d'insuline par le pancréas sont à l'origine des taux d'insuline élevés¹.

Bien que de vastes études épidémiologiques ne montrent pas de différence de la fréquence du diabète sucré entre les non-utilisatrices et les femmes qui ont déjà pris des contraceptifs oraux combinés à forte dose, d'autres études ont montré une augmentation du risque d'intolérance au glucose pendant la période d'utilisation; dans ce dernier cas, le risque est à peu près le double de ce qu'il est chez les non-utilisatrices.

Les femmes à risque de présenter une intolérance au glucose en présence de contraceptifs oraux à forte dose ont déjà souffert de diabète gestationnel ou sont plus âgées, obèses, ou encore ont des antécédents familiaux de diabète sucré. La tendance à une diminution de la tolérance au glucose semble être liée à la dose et à la structure chimique du progestatif utilisé dans le contraceptif oral. L'usage de préparations à faible dose, particulièrement celles dont le contenu en progestatif est réduit, comme les contraceptifs oraux triphasiques et les nouveaux progestatifs, s'accompagne d'un faible risque d'intolérance au glucose même chez les femmes qui ont déjà souffert de diabète gestationnel⁴.

Dans certaines études sur le norgestimate, le gestodène et le désogestrel, on a rapporté de légers changements de la glycémie à jeun, de la réponse à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et de l'augmentation de l'insulinémie. Cependant, ces changements ont tendance à disparaître lorsque l'utilisation des contraceptifs oraux se poursuit⁵.

Les chercheurs ont mesuré le taux d'insuline et la tolérance au glucose chez des femmes prenant des contraceptifs oraux. On s'entend sur le fait que l'insulinémie est élevée chez ces patientes. En effet, leur insulinémie à jeun est plus élevée et l'augmentation observée après ingestion de glucose par voie orale est plus forte et plus durable, même après une épreuve de sulfamides hypoglycémisants par voie orale⁶. Il semble donc y avoir un changement du métabolisme des glucides au cours duquel une élévation initiale de la glycémie et de l'insulinémie est suivie d'une diminution de la glycémie et d'une persistance ou même d'une augmentation de l'insulinémie. L'ingestion d'éthinylœstradiol en association avec le désogestrel ou le gestodène peut s'accompagner d'une augmentation de l'insulinorésistance, en particulier d'une réaction hyperinsulinique à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée bien que le taux de glucose reste le même que dans les conditions de base. Ces faits se rapprochent des observations antérieures portant sur le norgestrel et la noréthindrone. Il est concevable que les effets diabéto-gènes des progestatifs soient dus à l'augmentation de l'affinité des récepteurs insuliniques, à une diminution de ces récepteurs ou à une anomalie de l'action de l'insuline dans la cellule, après la liaison au récepteur⁶. L'augmentation apparente de l'insulinémie pourrait s'expliquer par une insulino-résistance relative. On a évoqué les mécanismes suivants pour rendre compte de l'insulinorésistance :

- une diminution de l'affinité des récepteurs insuliniques;
- une réduction du nombre de récepteurs;
- des changements appréciables dans le métabolisme intracellulaire de l'insuline;
- un détournement des précurseurs gluconogéniques du foie;
- un changement de la clairance métabolique⁷.

Les contraceptifs oraux combinés provoquent une augmentation de l'insulinorésistance, une intolérance au glucose, une augmentation des taux sanguins d'insuline et d'hormone somatotrope, et une élévation des acides gras non estérifiés⁸.

Les contraceptifs oraux combinés augmentent le taux plasmatique d'hormone somatotrope⁹. Normalement, ce taux diminue avec l'augmentation de la glycémie. Les contraceptifs oraux combinés semblent agir sur l'hypothalamus, ce qui entraîne une augmentation du facteur déclenchant la sécrétion de l'hormone somatotrope qui, à son tour, stimule la sécrétion de l'hormone somatotrope par le lobe antérieur de l'hypophyse. L'hormone somatotrope humaine exerce initialement une action antagoniste sur l'utilisation du glucose qui mène à une augmentation des taux de glucose périphériques. Puis, cette augmentation stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Cette évolution caractéristique a été observée pendant les deux ou trois premiers mois d'administration de contraceptifs oraux.

Le pancréas du sujet normal peut compenser pour l'augmentation de l'hormone somatotrope : l'élévation de l'insulinémie qui s'ensuit provoque un retour de la glycémie à la normale ou parfois à des taux inférieurs à la normale. Ce mécanisme compensatoire est observé environ trois mois après le début de l'usage des contraceptifs oraux. Sur de longues périodes, certaines femmes peuvent présenter une décompensation des cellules des îlots de Langerhans¹¹.

Il est important de noter qu'après l'arrêt des contraceptifs oraux, la tolérance au glucose retourne rapidement et spontanément vers des valeurs normales¹⁰.

Les contraceptifs oraux chez les patientes prédiabétiques ou diabétiques

Peu d'études ont été réalisées chez des patientes souffrant de diabète, de diabète de grossesse ou de diabète non insulino-dépendant. Spellacy¹² a noté une amélioration de la tolérance au glucose après six mois de prise de 0,4 mg de noréthindrone et de 35 µg d'éthinylœstradiol chez quatre femmes sur cinq présentant une épreuve d'hyperglycémie provoquée au seuil de l'anormal. Skouby^{7,13} n'a décelé aucune intolérance au glucose chez des patientes souffrant de diabète non insulino-dépendant et prenant du norgestrel¹⁴. La pilule triphasique au lévonorgestrel a été utilisée chez des femmes souffrant de diabète gestationnel ou de diabète insulino-dépendant. On n'a noté aucune intolérance au glucose chez les premières ni de difficulté à équilibrer la glycémie chez les secondes¹³.

Cependant, ces patientes présentaient une augmentation appréciable du taux d'insuline. Radberg¹⁵ a constaté que les contraceptifs oraux pouvaient nuire au traitement diététique du diabète en augmentant la faim et le besoin de glucides. Par conséquent, il vaut peut-être mieux envisager une autre méthode contraceptive chez les femmes diabétiques ou même chez celles qui sont prédiabétiques pourvu que les avantages fournis par les autres méthodes l'emportent sur les avantages contraceptifs et non contraceptifs des contraceptifs oraux.

Métabolisme des lipides

Les lipides non hydrosolubles circulent dans le sang sous forme de lipoprotéines. Ces dernières sont composées de triglycérides, de cholestérol, de phospholipides et d'un composant protéique. Selon leur comportement à la centrifugation, les lipoprotéines se classent en trois grandes catégories : les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces dernières comprennent les HDL₂ et les HDL₃¹⁶. La plus grande partie du cholestérol est associée aux LDL et montre un lien positif avec l'athérosclérose. Les HDL, en particulier les HDL₂, sont associées à l'athérosclérose prématurée lorsqu'elles sont en faible concentration, et à une protection contre l'athérosclérose lorsqu'elles sont en concentration élevée.

Les composants des contraceptifs oraux, soit les œstrogènes et les progestatifs, exercent des effets très différents sur les taux de triglycérides et de cholestérol, et sur les taux et les proportions des diverses fractions de lipoprotéines^{16,17}. Les

œstrogènes en soi ont tendance à provoquer une hausse modérée des triglycérides, une légère augmentation du cholestérol (particulièrement celui associé aux HDL) et une diminution concomitante du cholestérol associé aux LDL. Ces effets ont un pouvoir potentiellement protecteur contre l'apparition de l'athérosclérose. D'autre part, les progestatifs ont habituellement très peu d'effets, soit une légère diminution des taux de triglycérides, une légère diminution du HDL-cholestérol et une légère augmentation du LDL-cholestérol. Pris globalement, ces effets devraient être athérogènes. Les effets des progestatifs sur les lipides sont liés à la dose et au type de progestatif ainsi qu'à la dose de l'œstrogène qui lui est associé.

L'effet net qu'exerce tout contraceptif oral sur les lipides sériques est lié au type et aux quantités relatives d'œstrogène et de progestatif. Cependant, on n'a pas démontré en clinique que quelque contraceptif oral que ce soit était associé à un taux plus élevé d'athérosclérose ou d'affections cardiovasculaires précoces.

L'athérosclérose est une affection d'origine multifactorielle et son apparition dépend d'une interaction complexe entre l'âge, l'hérédité, les taux de lipides sanguins, l'alimentation, l'hypertension, le tabagisme, l'obésité, le diabète sucré et le mode de vie. Des facteurs liés au mode de vie tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, le poids corporel et l'exercice peuvent faire varier les taux de lipides qui peuvent alors s'écarter des limites normales ou acceptables^{18,19}.

De nombreux rapports font état de changements lipidiques associés à l'utilisation des contraceptifs oraux [p. ex. 16,17,20-23]. Certains auteurs ont laissé entendre que les contraceptifs oraux combinés pouvaient être athérogènes. D'autres ont entrepris des comparaisons du pouvoir progestatif, ce que le Comité ne considère pas valide sur le plan scientifique, étant donné qu'on ne peut comparer directement entre eux les effets de deux progestatifs. Cependant, la plupart de ces rapports, particulièrement ceux qui ont étudié les contraceptifs oraux combinés à faible dose ou les produits contenant du désogestrel, du norgestimate ou du gestodène, semblent indiquer une neutralité à l'égard des lipides et rapportent des écarts faibles ou nuls par rapport à la normale en ce qui a trait aux concentrations de HDL, de LDL ou de cholestérol, ainsi qu'une augmentation des taux de triglycérides^{5,24}.

Bien qu'on ne puisse faire de distinction parmi les divers contraceptifs oraux combinés concernant une augmentation ou une diminution éventuelle du risque d'athérosclérose, il est toujours prudent d'utiliser, peu importe le progestatif, la dose la plus faible assurant l'efficacité et une régularisation adéquate du cycle. Il vaut mieux également suivre étroitement les patientes ayant des antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou d'autres facteurs de prédisposition à l'apparition de taux lipidiques anormaux. On devrait recommander d'autres méthodes contraceptives aux femmes qui présentent des taux excessivement élevés de triglycérides ou de LDL-cholestérol ou chez lesquelles ces problèmes sont apparus pendant la prise de contraceptifs oraux, pour quelque raison que ce soit.

Métabolisme des protéines

L'effet des contraceptifs oraux sur le métabolisme des protéines se manifeste dans le système de coagulation et dans le taux des globulines de transport. Chez les utilisatrices, les taux de céruloplasmine, de ferritine, de globuline liant la thyroxine, de transcortine et de globuline liant les hormones sexuelles sont tous augmentés. L'œstrogène et les progestatifs exercent des effets, parfois opposés, sur ces taux. Par exemple, les taux de la globuline liant les hormones sexuelles peuvent parfois doubler avec l'utilisation de la pilule triphasique au lévonorgestrel après six cycles²⁵, doubler également avec l'utilisation du gestodène²⁵ et tripler avec l'utilisation du norgestimate ou du désogestrel.

Dans le système de coagulation, des données épidémiologiques ont établi que les contraceptifs oraux augmentent le risque d'affections thromboemboliques artérielles et veineuses. L'hypercoagulabilité observée chez les utilisatrices est principalement liée aux plaquettes²⁶. Elle est liée à la dose pour les événements artériels et veineux dans le cas de l'œstrogène²⁷ et seulement aux événements artériels dans le cas des progestatifs. En outre, l'œstrogène provoque une augmentation de différents facteurs de coagulation et une réduction de l'activité du système fibrinolytique tandis que cette activité a tendance à être augmentée par les progestatifs. En présence d'œstrogène, les facteurs VIIc et XIIc, l'anti-thrombine III et les protéines C et S sont augmentés.

Les progestatifs influent sur l'ampleur des modifications et stimulent la fibrinolyse par une augmentation du plasminogène de 30 à 40 p. 100, une diminution de la glycoprotéine riche en histidine de 15 à 26 p. 100, une augmentation de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène de plus de 150 p. 100 et une diminution de l'inhibition de l'activateur tissulaire du plasminogène de 30 à 40 p. 100; par ailleurs, le taux d'antigène dirigé contre l'activateur tissulaire du plasminogène est diminué de 15 à 20 p. 100²⁷. Les nouveaux progestatifs, notamment le norgestimate, le désogestrel et le gestodène, ont été associés à des changements similaires^{28,29}. On n'observe aucune modification spectaculaire d'un paramètre particulier de la coagulation ou de la fibrinolyse bien que des valeurs individuelles extrêmes puissent être considérablement modifiées, ce qui par conséquent influencerait sur le risque thromboembolique individuel³⁰.

Métabolisme de l'acide folique

La carence en folate est rare chez la femme qui prend des contraceptifs oraux, mais ces derniers ont été incriminés. Plusieurs résultats contradictoires ont été rapportés. Ni Spray³¹, ni McLean³², ni Castren³³, ni Pritchard³⁴ n'ont pu observer de baisse importante du taux d'acide folique sérique ou un effet sur le métabolisme du folate chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le type de contraceptif oral et la durée d'utilisation, courte ou longue, ne semblent pas exercer d'effet important. Par contre, Sojania³⁵⁻³⁷ a observé une diminution du folate, tant dans le sérum que dans les érythrocytes. Ces effets ont rapidement disparu après cessation des contraceptifs oraux. Streiff³⁸ a décrit une anémie par

carence en folate chez certaines utilisatrices, ce phénomène s'expliquant par une baisse de 50 p. 100 de l'absorption du folate polyglutamique. Selon Holmes³⁹, il est peu probable que les contraceptifs oraux soient à l'origine de l'anémie mégalo-blastique qu'il a observée chez certaines patientes; on devrait les considérer comme facteur chez les femmes souffrant de malabsorption occulte.

Fonction hépatique

On a signalé des cas d'ictère chez des femmes prenant des contraceptifs oraux. On estime que la fréquence des cas où l'altération des fonctions de sécrétion et d'excrétion de la bile est suffisante pour causer l'ictère ne dépasse pas 1 sur 10 000 chez les utilisatrices. Sauf certaines exceptions, il s'agit de cas bénins et l'on n'a relevé aucun décès dans les cas sans complications. Ordinairement, l'ictère disparaît quand la patiente cesse de prendre le médicament. On pense que des antécédents hépatiques tels l'ictère cholostatique de la grossesse^{40,41}, la cirrhose biliaire primitive, le prurit récidivant de la grossesse et la porphyrie⁴² augmentent les risques d'ictère.

Le foie est le siège de la biotransformation et de l'inactivation des stéroïdes. Or, les comprimés de contraceptifs oraux sont composés d'agents stéroïdiens qui affectent la production de protéines plasmatiques; cet effet est lié au type de protéine de même qu'au type et à la dose du contraceptif oral. Les œstrogènes ont un effet catabolique à forte dose, et anabolique à faible dose. Les progestatifs ne sont pas eux-mêmes anaboliques, mais ils peuvent potentialiser l'effet anabolique des œstrogènes. Certains contraceptifs oraux provoquent une hausse de la concentration de thyroxine, de corticostéroïdes et de lipides dans le sang en augmentant les protéines de transport sans élever la forme libre, active des molécules transportées⁴³.

Anomalies biochimiques et obstructives du foie

L'importance des changements relatifs à la bromosulfophtaléine (BSP) chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux reste indéterminée. Chez les femmes normales, il y a variation cyclique de la rétention de la BSP; on note une concentration plus élevée durant la phase lutéale⁴⁴. On peut également déceler une augmentation de la rétention de la BSP chez les femmes de plus de 40 ans préménopausées en bonne santé⁴⁵.

On ignore la cause de l'altération de la fonction hépatique chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, mais elle pourrait être liée à une excrétion insuffisante de bilirubine conjuguée dans les canalicules et aussi à des changements hépatocellulaires parenchymateux réversibles. Des expériences réalisées chez les animaux semblent indiquer que les stéroïdes portant un groupement alpha-alkyle en position 17 diminuent en effet l'excrétion de bilirubine conjuguée dans les canalicules. La diminution observée est au moins en partie liée à la dose⁴⁶. Il est moins probable que les progestatifs seuls, aux doses normalement utilisées dans les contraceptifs oraux, produisent cet effet. Cependant, on constate un effet lorsque les progestatifs sont associés à des œstrogènes.

On a aussi rapporté des augmentations de la transaminase et de la phosphatase alcaline sériques chez les utilisatrices de contraceptifs oraux⁴⁷ et l'on croit généralement qu'elles sont dues à une obstruction intracanaliculaire. Dans la majorité des cas, ces anomalies se sont corrigées lorsque les patientes ont cessé de prendre la pilule⁴⁸. Parfois, la poursuite du traitement s'est accompagnée d'un retour graduel à la normale⁴².

Anomalies du parenchyme

Chez les femmes prenant des contraceptifs oraux, on a pu constater, lors de biopsies du foie analysées au microscope électronique, des modifications du réticulum endoplasmique et des mitochondries⁴⁹. Ces changements étaient moins marqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés que chez les utilisatrices de contraceptifs séquentiels, et ils étaient minimes et beaucoup moins fréquents chez les femmes qui ne prenaient que des progestatifs à faible dose⁵⁰.

Chez l'animal, la progestérone entraîne une augmentation du poids du foie, de la déméthylation hépatique, de la teneur en protéines microsomaux hépatiques et de l'excrétion urinaire de l'acide ascorbique⁵¹. Par contre, l'œstrogène et le diéthylstilbœstrol diminuent sensiblement la déméthylation hépatique⁵².

L'ictère signalé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux ressemble à l'ictère cholestatique de la grossesse : relativement bénin, passager et présentant des changements biochimiques semblables. On admet généralement que les changements cliniques et biochimiques en cause sont rapidement réversibles dans la plupart des cas, en raison sans doute de la grande capacité de réserve du foie.

Altérations des épreuves de laboratoire courantes

Les contraceptifs oraux sont responsables de modifications dans certaines épreuves de laboratoire courantes. Il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Exploration fonctionnelle hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Élévation modérée
AST (SGOT) et GPT	Élévation minime
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états favorables ou associés à l'hyperbilirubinémie

Exploration fonctionnelle thyroïdienne

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T4)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement

Exploration fonctionnelle corticosurrénalienne

Cortisol plasmatique Augmentation

Épreuves de la coagulation

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en présence des agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation

Divers

Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Augmentation variable et retour à la normale après une période de six à 12 mois
Réponse insulinémique au glucose	Augmentation légère ou modérée
Réponse du peptide C	Augmentation légère ou modérée

Références

1. Godsland, I.F., Crook, D., Wynn, V. «Low dose oral contraceptives and carbohydrate metabolism», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 348-353.
2. Royal College of General Practitioners, *Oral Contraceptives and Health*, Pitman, Londres, 1974.
3. Waine, H., Frieden, E.H., Caplan, H.I. et coll. «Metabolic effects of Enovidin rheumatoid patients», *Arthritis Rheum*, 1963, 6 : 796.
4. Gaspard, U.J., Lefebvre, P.J. «Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism, and the development of cardiovascular disease», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 334-343.
5. Chez, R.A. «Clinical aspects of three new progestogens: desogestrel, gestodene, and norgestimate», *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 160 : 1296-1300.
6. Beaconsfield, P., Ginsburg, J., Williams, H.S., Bernard, A.G. «Effect of oral contraceptives and sulfonylurea on carbohydrate metabolism», *Int J Gynecol Obstet*, 1972, 10 : 239-249.
7. Skouby, S.O., Andersen, O., Petersen, K.R. et coll. «Mechanism of action of oral contraceptives on carbohydrate metabolism at the cellular level», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 343-348.
8. Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Spellacy, C.E. et coll. «Glucose, insulin and growth hormone studies in long term users of oral contraceptives», *Am J Obstet Gynecol*, 1970, 106 : 173-182.
9. Spellacy, W.N. «The effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism», *J Reprod Med*, 1970, 5 : 20-24.
10. Furman, B.L. «Impairment of glucose tolerance produced by diuretics and other drugs», *Pharmacol Ther*, 1981, 12 : 613-649 .

11. Wynn, V. «Effect of progesterone and progestins on carbohydrate metabolism», dans Bardin, C.W., Milgrom, E., Mauvais-Jarvis, P. (dir.), *Progesterone and Progestins*, Raven Press, New York, NY, 1983, p. 395-410.
12. Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Birk, S.A. «Carbohydrate metabolism prospectively studied in women using a low-estrogen oral contraceptive for six months», *Contraception*, 1979, 20 : 137-148.
13. Skouby, S.O., Mosted-Pedersen, L., Kühn, C. «Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes», *Obstet Gynecol*, 1982, 59 : 325-328.
14. Skouby, S.O., Kühn, C., Mosted-Pedersen, L. et coll. «Triphasic oral contraception: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes», *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 153 : 495-500.
15. Rådberg, T., Gustafson, A., Skryten, A. et coll. «Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined oestrogen-progestogen and non-hormonal contraception», *Acta Endocrinol*, (Kbh), 1981, 98 : 246-251.
16. Knopp, R.H., Walden, C.E., Wahl, P.W. et coll. «Effects of oral contraceptives on lipoprotein triglyceride and cholesterol: relationships to estrogen and progestin potency», *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142 : 725-731.
17. Wynn, V., Nithyananthan, R. «The effect of progestins in combined oral contraceptives on serum lipids with special reference to high-density lipoproteins», *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142 : 766-772.
18. Lewis, B. «The lipoproteins: predictors, protectors, and pathogens», *Br Med J*, 1983, 287 : 1161-1164.
19. Lipid Research Clinics Program, «The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease», *JAMA*, 1984, 251 : 351-364.
20. Bradley, D.D., Wingerd, J., Petitti, D.B. et coll. «Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins», *N Engl J Med*, 1978, 299 : 17-20.
21. Fotherby, K. «A metabolic assessment of different oral contraceptives», *J Obstet Gynecol*, 1983, 3(suppl 2) : S77-S82.
22. Briggs, M.H. «A randomized prospective study of the metabolic effects of four low-estrogen oral contraceptives», *J Reprod Med*, 1983, 28(suppl) : 92-99.
23. Powell, M.G., Hedlin, A.M., Cerskus, I. et coll. «Effects of oral contraceptives on lipoprotein lipids: a prospective study», *Obstet Gynecol*, 1984, 63 : 764-770.
24. Godsland, I.F., Crook, D., Simpson, R. et coll. «The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism», *N Engl J Med*, 1990, 323 : 1375-1381.
25. Runnebaum, B., Rabe, T. «New progestogens in oral contraceptives», *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157 : 1059-1063.
26. Kunz, F., Pechlaner, C., Tabarelli, M. et coll. «Influence of oral contraceptives on coagulation tests in native blood and plasma», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 417-420.
27. Kelleher, C.C. «Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives and abnormalities of the hemostatic system: relation to the development of cardiovascular disease», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 392-395.

28. Jespersen, J., Petersen, K.R., Skouby, S.O. «Effects of newer oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation to dosage and type of steroid», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 396-403.
29. Abbate, R., Pinto, S., Rostagno, C. et coll. «Effects of long-term gestodene-containing oral contraceptive administration on hemostasis», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 424-429.
30. David, J.L., Gaspard, U.J., Gillain, D. et coll. «Hemostasis profile in women taking low-dose oral contraceptives», *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163 : 420-423.
31. Spray, G.H. «Oral contraceptives and serum folate levels», *Lancet*, 1968, ii : 110-111.
32. McLean, F.W., Heine, M.W., Held, B., Streiff, R.R. «Relationship between the oral contraceptives and folic acid metabolism», *Am J Obstet Gynecol*, 1969, 104 : 745-747.
33. Castren, C.M., Rossi, R.R. «Effect of oral contraceptives on serum folic acid content», *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1970, 77 : 548-550.
34. Pritchard, J.A., Scott, D.E., Whalley, P.J. «Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. IV. Effects of folic acid supplements, anticonvulsants and oral contraceptives», *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 109 : 341-346.
35. Shojania, A.M., Hornady, G., Barnes, P.H. «Oral contraceptives and serum folate levels», *Lancet*, 1968, i : 1376-1377.
36. Shojania, A.M., Hornady, G., Barnes, P.H. «Oral contraceptives and folate metabolism», *Lancet*, 1969, i : 886.
37. Shojania, A.M., Hornady, G., Barnes, P.H. «The effect of oral contraceptives on folate metabolism», *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 111 : 782-791.
38. Streiff, R.R. «Folate deficiency and oral contraceptives», *JAMA*, 1970, 214 : 105-108.
39. Holmes, R.P. «Megaloblastic anemia precipitated by the use of oral contraceptives: a case report», *NC Med J*, 1970, 31 : 17-18.
40. Adlercruetz, H., Ikonen, E. «Oral contraceptives and liver damage», *Br Med J*, 1964, ii : 1133.
41. Katz, R., Velasco, M., Reyes, H. «Jaundice during treatment with oral contraceptives», *Gastroenterology*, 1966, 50 : 853.
42. Roman, W. et Hecker, R. «The liver toxicity of oral contraceptives. A critical review of the literature», *Med J Aust*, 1968, 2 : 682-688.
43. Bockner, V., Roman, W. «The influence of oral contraceptives on binding capacity of serum proteins», *Med J Aust*, 1967, 2 : 1187-1194.
44. Allan, J.S., Tyler, E.T. «Biochemical findings in long term oral contraceptive usage. I. Liver function studies», *Fertil Steril*, 1967, 18 : 112-123.
45. Burton, J.L., London, N.B., Wilson, A.T. «Urinary coproporphyrin excretion and hepatic function in women taking oral contraceptives», *Lancet*, 1967, ii : 1326-1328.
46. Mueller, M.N., Kappas, A. «Estrogen pharmacology. I. The influence of estradiol and estriol on hepatic disposal of sulfobromophthalein (BSP) in man», *J Clin Invest*, 1964, 43 : 1905-1914.
47. Eisalo, A., Jarvinen, P.A., Luukainen, T. «Liver function tests during intake of contraceptive tablets in premenopausal women», *Br Med J*, 1965, i : 1416-1417.
48. Orellana-Alcade, J.M., Dominguez, J.P. «Jaundice during methyltestosterone therapy», *Am J Med*, 1960, 8 : 325.

49. Perez, V., Gorodisch, S., De Martire, J. et coll. «Oral contraceptives: long-term use produces fine structural changes in liver mitochondria», *Science*, 1969, 165 : 805-807.
50. Martinez-Manautou, J., Aznar-Ramos, R., Bautista-O'Farril, J., Gonzales-Angulo, A. «The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. II. Contraceptive therapy», *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 1970, 65 : 207-221.
51. Hall, D.G., Fahim, M.S., Fahim, Z. et coll. «The effect of progesterone on hepatic metabolism in animals and humans», *J Reprod Med*, 1970, 6 : 116.
52. Fahim, M.S., Hall, D.G., Jones, T. «Effect of ovarian steroids on hepatic metabolism. II. Estrogens», *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 109 : 558-563.

10. Le syndrome prémenstruel et les contraceptifs oraux

On définit sous l'expression «syndrome prémenstruel» (SPM) la réapparition, au cours de la phase lutéale du cycle menstruel, d'un ensemble de symptômes psychologiques et physiques suffisamment graves pour entraver les relations interpersonnelles ou les activités normales¹. Le SPM ne se présente pas nécessairement comme une entité unique. Son origine demeure incertaine; les explications avancées comprennent certains traits psychologiques fondamentaux, une déficience en progestérone, un excès de prolactine, une hypothyroïdie, des modifications de l'équilibre rénine-angiotensine, un excès de l'hormone anti-diurétique, une diminution de la pression oncotique, des modifications de l'activité des endorphines, des modifications du métabolisme de la sérotonine, une action des prostaglandines et une carence en vitamines²⁻⁴.

Selon les études menées auprès de femmes en âge de procréer, la prévalence des symptômes de SPM rapportés varie entre 30 et 70 p. 100^{2,4}. De 7 à 10 p. 100 seulement de ces femmes consultent un médecin, la plupart du temps en raison de symptômes reliés à des troubles dans les relations interpersonnelles et à la dépression⁴⁻⁶.

Bien que nombreux, les symptômes attribuables au SPM peuvent être répartis en deux groupes : somatiques et psychologiques. Abraham et Hargrove⁶ traitent de quatre groupes de SPM selon le symptôme prédominant : anxiété/irritabilité, modification de l'appétit, rétention hydro-sodée et mastalgie ainsi que dépression. Reid et Yen² ont par ailleurs proposé quatre catégories basées sur la chronologie des symptômes en rapport avec les phases du cycle menstruel.

Pour simplifier le diagnostic, on a proposé plusieurs échelles d'évaluation des symptômes. La seule façon fiable d'établir le caractère cyclique du SPM et de déterminer la nature des symptômes est le recours à une échelle d'évaluation prospective pendant au moins deux mois consécutifs^{7,8}. Toutefois, on ne dispose encore d'aucun marqueur physiologique de dépistage ou de diagnostic.

La prise de contraceptifs oraux peut modifier ou faire disparaître le cycle ovarien. Quant au rôle de ces médicaments dans le traitement du SPM, il est discutable. Les premières études portant sur des contraceptifs oraux contenant plus de 50 µg d'oestrogène ne révèlent aucun avantage par rapport au placebo^{9,10}; toutefois, les agents monophasiques ou multiphasiques à faible dose n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation exhaustive. Les effets des contraceptifs oraux varient énormément, allant du soulagement des symptômes légers à une aggravation des symptômes, en passant par une diminution des symptômes ou par l'absence de changement^{11,12}.

À l'Université McGill, Graham et Sherwin ont réalisé une étude auprès de 250 femmes âgées de 18 à 45 ans pour déterminer l'importance et le type de changements rapportés par les utilisatrices de contraceptifs oraux et les non-utilisatrices. La Formule d'évaluation prémenstruelle (FEP), questionnaire rétrospectif comportant 95 points, a été distribuée à des femmes fréquentant des cliniques de soins généraux ou de gynécologie. Les femmes prenant des contraceptifs oraux à faible dose présentaient des symptômes similaires, par leur nature et leur gravité, à ceux des non-utilisatrices. Toutefois, les femmes qui prenaient la pilule ont rapporté que leurs symptômes duraient moins longtemps et qu'ils apparaissaient plus près du début des règles comparativement aux non-utilisatrices. Selon les réponses à la FEP, les points obtenus pour les sous-échelles anxiété prémenstruelle, fatigue, mauvaise humeur, rétention hydro-sodée et troubles du fonctionnement social étaient nettement moins élevés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux que chez les autres⁵.

Les types de changements liés au cycle menstruel ont été comparés chez trois groupes de femmes ayant recours à des contraceptifs oraux triphasiques, à des contraceptifs monophasiques ou à une méthode contraceptive non hormonale. La plupart des femmes participant à l'étude avaient des symptômes légers ou modérés. Les femmes utilisant des contraceptifs monophasiques avaient tendance à présenter des symptômes «menstruels» plutôt que «prémenstruels». Ce groupe a également rapporté significativement moins de sensibilité des seins que les femmes des deux autres groupes¹³. Certaines données incitent à penser que les femmes souffrant d'un grave SPM peuvent ne tirer aucun avantage de la prise de contraceptifs oraux³ ou qu'elles sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables¹⁴.

Un contraceptif oral à faible dose, monophasique ou triphasique, peut être prescrit dans les cas de SPM léger à modéré; la durée des symptômes est habituellement réduite. Toutefois, chez les femmes qui souffrent d'un grave SPM, les contraceptifs oraux semblent n'avoir aucun effet ou encore aggraver les symptômes. Différentes mesures médicales et chirurgicales, autres que le recours à la pilule contraceptive, permettent d'obtenir une amélioration chez les femmes présentant un SPM modéré à grave¹⁵⁻²².

Références

1. Reid, R.L. «Premenstrual syndrome», *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil*, 1985, 8 : 1-57.
2. Reid, R.L., Yen, S.S.C. «The premenstrual syndrome», *Clin Obstet Gynecol*, 1983, 26 : 710-718.
3. Lurie, S., Borenstein, R. «The premenstrual syndrome», *Obstet Gynecol Surv*, 1990, 45 : 220-228.
4. Steiner, M., Premenstrual Syndrome: An Update, *Can J Contin Med Educ*, 1992, 4 : 71-83.
5. Graham, C.A., Sherwin, B.B. «The relationship between retrospective premenstrual symptom reporting and present oral contraceptive use», *J Psychosom Res*, 1987, 31 : 45-53.
6. Abraham, G.E., Hargrove, J.T. «The incidence of premenstrual tension in a gynecologic clinic», *J Reprod Med*, 1982, 27 : 721-724.

7. Vaitukaitis, J.L. «Premenstrual syndrome», *N Engl J Med*, 1984, 311 : 1371-1373.
8. West, C.P. «Inhibition of ovulation with oral progestins – effectiveness in premenstrual syndrome», *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1990, 34 : 119-128.
9. Cullberg, J. «Mood changes and menstrual symptoms with different estrogen combinations», *Acta Psychiat Scand*, 1972, 236(suppl) : 1-86.
10. Goldzieher, J.W., Moses, L.E., Averkin, E. et coll. «Nervousness and depression attributed to oral contraceptive: A double blind placebo controlled study», *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 111 : 1013-1020.
11. Smith, S.L. «Mood and the menstrual cycle», dans SACHAR, E.J. (dir.), *Topics in Psychoendocrinology*, Grune and Stratton, New York, NY, 1975 : 19-58.
12. Andersch, B., Hahn, L. «Premenstrual complaints. II. Influence of oral contraceptives», *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1981, 60 : 579-583.
13. Walker, A., Bancroft, J. «Relationship between premenstrual symptoms and oral contraceptive use: A controlled study», *Psychosom Med*, 1990, 52 : 86-96.
14. Dennerstein, L., Spencer-Gardner, C., Brown, J.B. et coll. «Premenstrual tension. Hormonal profiles», *J Psychosom Obstet Gynecol*, 1984, 3 : 37-51.
15. Casper, R.F., Hearn, M.T. «The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome», *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162 : 105-109.
16. Mago, A.L., Brincat, M., Studd, J.W.W. «Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous œstradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study», *Br Med J*, 1986, 292 : 1629-1633.
17. Watson, N.R., Studd, J.W.W., Savvas, M. et coll. «Treatment of severe premenstrual syndrome with œstradiol patches and cyclical oral norethisterone», *Lancet*, 1989, ii : 730-732.
18. Sarno, A., Miller, E. et coll. «Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low dose Danazol», *Obstet Gynecol*, 1987, 70 : 33-36.
19. Anderson, A.N., Larsen, J.F., Streenstrup, O.R. et coll. «Effects of bromocriptine on the premenstrual syndrome: A double-blind clinical trial», *Br J Obstet Gynaecol*, 1977, 84 : 370-374.
20. Elsner, C.W., Buster, J.E., Schindler, R.A. et coll. «Bromocriptine in the treatment of premenstrual tension syndrome», *Obstet Gynecol*, 1980, 56 : 723-726.
21. Muse, K.N., Cetel, N.S., Futterman, L.A. et coll. «The premenstrual syndrome: Effects of "medical ovariectomy"», *N Engl J Med*, 1984, 311 : 1345-1349.
22. Abplanalp, J.M. «Psychologic components of the premenstrual syndrome. Evaluating the research and choosing the treatment», *J Reprod Med*, 1983, 28 : 517-524.

Annexe

Méthodes d'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables des contraceptifs oraux

Les méthodes contraceptives peuvent être évaluées et comparées de trois façons :

1. Par l'analyse des taux de fertilité, de morbidité et de mortalité de différentes populations, en relation avec la prise de divers contraceptifs.

Ces méthodes sont souvent non concluantes, en raison des nombreuses variables prêtant à confusion et de l'absence d'estimations précises de l'utilisation des contraceptifs.

2. Par des études de cohortes dans lesquelles on étudie la fertilité, la morbidité et la mortalité de groupes importants.

On a eu recours à cette démarche pendant plusieurs décennies pour évaluer l'efficacité des techniques contraceptives. La méthode traditionnelle d'appréciation du taux d'échec repose sur l'indice de Pearl :

Taux de grossesses par 100 années-femmes = $G \times 1200/M$,

où G = nombre de grossesses

M = nombre total de mois d'utilisation de la technique contraceptive chez les couples prenant part à l'étude

L'une des failles de cette formule est qu'elle ne tient pas compte de la modification du risque pendant la durée d'utilisation du contraceptif¹. Le calcul suppose implicitement que l'expérience de 100 femmes observées pendant un an peut se comparer à celle de 50 femmes observées pendant deux ans, ou à celle de 200 femmes observées durant six mois. Il est peu probable que cette hypothèse se vérifie. La catégorie de femmes qui abandonne une méthode contraceptive après quelques mois connaîtra vraisemblablement un taux d'échec plus élevé que les femmes qui demeurent fidèles à une méthode des années durant.

D'autres méthodes plus valides pour l'analyse des études de cohortes se basent sur les techniques de calcul des tables de survie². Ces méthodes peuvent être utilisées de diverses façons, de manière à évaluer les risques d'échec imputables à différentes causes, soit comme risques simples (bruts) ou comme risques concurrents (nets)³. Les études cliniques sur les contraceptifs ont montré une forte concordance entre le taux cumulatif de grossesse obtenu par l'indice de Pearl et celui calculé d'après une table de survie à 12 mois. Au début de ces études, l'indice de Pearl paraissait supérieur à une table de survie de courte durée⁴.

Le principal inconvénient des études de cohortes est que l'obtention d'estimations précises exige un nombre élevé de sujets. Ceci ne constitue pas un obstacle insurmontable pour l'évaluation de l'efficacité, mais quand il s'agit d'estimer le risque d'effets indésirables rares qui peuvent mettre la vie en danger, le recrutement

nécessaire devient impraticable. Les problèmes reliés aux facteurs de confusion sont souvent importants dans les études de cohortes au cours desquelles les données essentielles peuvent ne pas avoir été enregistrées.

3. Par des études cas-témoins.

On a souvent recours à ces études lorsqu'il est impossible de réaliser une étude de cohortes, plus précise⁵. Les études cas-témoins sont utiles pour l'étude d'événements rares, situation fréquemment rencontrée pour les effets adverses des contraceptifs oraux. Dans le contexte de la contraception, cette méthode consiste à enregistrer le nombre de femmes présentant l'effet indésirable concerné et à comparer avec les témoins appariés. On détermine la proportion de femmes qui, dans le groupe d'essai et le groupe témoin, ont utilisé un contraceptif donné.

Le risque d'effet indésirable chez les utilisatrices par rapport à celui que courent les non-utilisatrices est déterminé par le calcul suivant :

$$R = \frac{(\text{cas : utilisatrices}) \times (\text{témoins : non-utilisatrices})}{(\text{cas : non-utilisatrices}) \times (\text{témoins : utilisatrices})}$$

Supposons, par exemple, que 200 patientes affectées aient utilisé la méthode contraceptive présumée causer la maladie, et que 150 ne l'aient pas utilisée, tandis que 35 femmes du groupe témoin ont eu recours à cette méthode et que 315 autres ne l'ont pas utilisée. Le risque relatif est alors :

$$R = \frac{200 \times 315}{150 \times 35} = 12$$

L'avantage principal de cette méthode vient du fait qu'un nombre relativement restreint de patientes et de témoins peut donner des résultats significatifs. Par contre, la difficulté majeure réside dans le choix des témoins.

Toutefois, dans les études cas-témoins récentes, beaucoup de précautions sont prises pour amasser l'information sur les facteurs de confusion, ce qui permet souvent un meilleur contrôle de ces facteurs en comparaison des études de cohortes^{6,7}.

La plupart des études comparant l'efficacité et les effets indésirables des contraceptifs sont basées sur l'observation de cas où la méthode contraceptive a fait l'objet d'un choix conscient de la part du médecin ou de la femme, ou des deux. Il est rare qu'on puisse faire une expérience dans laquelle la répartition des femmes entre les méthodes de contraception se fait de façon aléatoire. En l'absence d'une répartition au hasard, il faut toujours être prudent dans l'interprétation des différences observées, et il faut tenir compte autant que possible de l'effet des facteurs sélectifs connus.

Comme il est très difficile de distinguer entre «l'échec lié à la méthode» et «l'échec lié à l'utilisatrice», l'évaluation de l'efficacité doit être basée sur le taux global de grossesses. Le protocole des études comparatives doit prévoir un nombre suffisant de sujets pour déceler des différences d'importance clinique

nombre suffisant de sujets pour déceler des différences d'importance clinique quant à l'efficacité ou à la fréquence des effets indésirables, au niveau de signification statistique habituellement employé. Pour toutes les études, il faut déterminer d'avance la taille que doit avoir l'échantillon.

Résumé

La méthode la plus efficace pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables d'un contraceptif est une étude de cohortes analysée selon les techniques de calcul des tables de survie. Pour les effets indésirables rares où les études de cohortes sont difficilement applicables, une comparaison cas-témoin constitue une solution acceptable. Quelle que soit la méthode utilisée, le nombre de femmes observées doit être suffisant pour révéler les différences importantes à un niveau de confiance raisonnable. Et comme le traitement n'est pas assigné au hasard, il faut, tant au point de vue du protocole que de l'analyse des données, tenir compte des variables autres que le traitement qui peuvent fausser l'interprétation des résultats.

Références

1. Sheps, M.C. «On the person years concept in epidemiology and demography». *Milbank Mem Found Q*, 1966, 44 : 69-91.
2. Potter, R.G. «Application of life-table techniques to measurement of contraceptive effectiveness», *Demography*, 1966, 3 : 297-304.
3. Tietze, C., Lewit, S. «Statistical evaluation of contraceptive methods: use-effectiveness and extended use-effectiveness», *Demography*, 1968, 5 :931-940.
4. Shelton, J.D., Taylor, R.N. «The Pearl Pregnancy Index reexamined: still useful for clinical trials of contraceptives», *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 139 : 592-596.
5. Seigel, D., Corfman, P. «Epidemiological problems associated with studies of the safety of oral contraceptives», *JAMA*, 1968, 203 : 950-954.
6. Mantel, N., Haenszel, W. «Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease», *J Natl Cancer Inst*, 1959, 22 : 719-748.
7. Woolf, B. «On estimating the relation between blood group and disease», *Ann Hum Genet*, 1955, 19 : 251-253.

Directives de la Direction des médicaments

**Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux
à base d'œstrogène et de progestatif**

**Notice d'emballage à l'intention des utilisatrices de contraceptifs
oraux (pilule anticonceptionnelle)**

**Brochure d'informations additionnelles à l'intention des futures
utilisatrices de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle)**

Les directives s'inspirent du rapport *Contraceptifs oraux 1994*, préparé par le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction, qui conseille la Direction générale de la protection de la santé. Ces directives ont été préparées à l'intention des fabricants de contraceptifs oraux. Ces directives ne se veulent ni exhaustives, ni rigides. Tout en respectant le cadre de référence défini, elles peuvent être adaptées en fonction du type de produit pharmaceutique et des données disponibles.

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le:

Bureau des médicaments humains prescrits
Direction des médicaments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif

1 Indications

Pour les produits à faible teneur en œstrogène contenant moins de 50 µg d'œstrogène, les indications doivent être : «Prévention de la grossesse» ou «Anticonceptionnel».

Pour les produits contenant 50 µg d'œstrogène, les indications devraient se limiter à «Prévention de la grossesse dans les cas où les préparations à faible teneur en œstrogène se révèlent inacceptables», par exemple irrégularité menstruelle associée à l'hormonothérapie ou administration simultanée de médicaments qui peuvent perturber le métabolisme ou l'absorption des contraceptifs oraux.

Pour les produits contenant plus de 50 µg d'œstrogène, les indications devraient se limiter à des utilisations autres que la prévention de la grossesse, par exemple en cas de saignement utérin dysfonctionnel.

2 Contre-indications

1. Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
2. Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébro-vasculaires.
3. Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
4. Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
5. Cancer du sein connu ou présumé.
6. Néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée.
7. Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
8. Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
9. Grossesse établie ou soupçonnée.

3 Mises en garde

3.1 Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardio-vasculaire grave et de mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque, surtout avec l'âge. Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite d'âge pour l'utilisation des contraceptifs oraux dans le cas des fumeuses.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardio-vasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ou non ce risque.

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques possibles de maladie cardio-vasculaire liés aux préparations à faible teneur en œstrogène. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer.

3.2 Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- 3.2.1 Troubles thromboemboliques ou cardio-vasculaires tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble cérébro-vasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- 3.2.2 Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire, p. ex. immobilisation après un accident ou alitement par suite d'une longue maladie. D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **PRÉCAUTIONS** (page 88).
- 3.2.3 Troubles visuels, partiels ou complets.
- 3.2.4 Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.
- 3.2.5 Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines.

4 Précautions

4.1 Examen médical et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen médical complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les extrémités et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Les participants ont suggéré que les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve à tous les trois ans, jusqu'à l'âge de 69 ans.

4.2 Grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral affecteront l'enfant.

4.3 Allaitement

Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Si l'utilisation des contraceptifs oraux commence après l'établissement de la lactation, il ne semble pas y avoir d'effet sur la qualité ou la quantité de lait maternel. Rien n'indique que les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène soient néfastes pour le nourrisson allaité.

4.4 Fonction hépatique

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption de la prise des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si une femme développe un ictère qui s'avère de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. On observe, chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une incidence accrue de calculs biliaires.

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé des contraceptifs oraux. Bien que rares, ces

nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une tuméfaction abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

4.5 Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement aux contraceptifs oraux, il faut interrompre le traitement chez une femme qui, jusque-là, avait une tension artérielle normale ou chez une femme hypertendue.

4.6 Migraine et céphalée

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle, récurrente, persistante ou intense, commandent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et une étude des causes.

4.7 Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur en œstrogène n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme des glucides. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles font usage de contraceptifs oraux.

4.8 Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire de l'œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de difficulté. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

4.9 Glandes mammaires

L'âge et des antécédents familiaux très marqués constituent les facteurs de risque les plus importants dans le cas du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux

(plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On devrait montrer aux femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles doivent prévenir leur médecin dès qu'elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant de l'œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

4.10 Métrorragie

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

4.11 Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, la douleur et la sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement aux contraceptifs oraux.

4.12 Troubles de l'émotivité

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'affection.

4.13 Épreuves de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs oraux. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

4.13.1 Fonction hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Élévation modérée
AST (SGOT) et GPT	Élévation minimale
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états favorables ou associés à l'hyperbilirubinémie

4.13.2 *Coagulation*

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en présence des agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation

4.13.3 *Fonction thyroïdienne*

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T ₄)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement

4.13.4 *Exploration fonctionnelle corticorrénalienne*

Cortisol plasmatique	Augmentation
----------------------	--------------

4.13.5 *Divers*

Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Augmentation variable et retour à la normale après une période de six à 12 mois
Réponse insulínémique au glucose	Augmentation légère ou modérée
Réponse du peptide C	Augmentation légère ou modérée

4.14 *Prélèvements de tissus*

Lorsqu'on demande à un anatomo-pathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

4.15 *Retour à la fécondité*

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins jusqu'à une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

4.16 Aménorrhée

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstro-progestatifs a pris fin.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

4.17 Complications thromboemboliques post-chirurgicales

Il y a un risque accru de complications thromboemboliques post-chirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale électorale **majeure**. Après l'intervention chirurgicale, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement aux contraceptifs oraux.

4.18 Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments. La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible teneur en œstrogène. Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Consulter *Contraceptifs oraux, rapport 1994*, préparé par Santé Canada, pour d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux.

Tableau : *

Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Anticonvulsifs	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation entéro-hépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métroimidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracycline	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbiturates Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments
Autres médicaments	**Phénylbutazone **Antihistaminiques **Analgésiques **Antimigraigneux Vitamine E	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	

* Adapté de Dickey R.P. (éd.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

** Référence au texte antérieur à la page 35

Tableau : *
Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Adrénérique alpha-II	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certains patients toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsifs	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crise chez les épileptiques.	Utiliser une autre méthode.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstrogénostatifs à faible dose ou une autre méthode. Mesurer la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Ralentissement du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Aspirine	L'aspirine peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à court terme.	Les patientes recevant un traitement à long terme à l'aspirine peuvent nécessiter qu'on augmente la dose.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer le métabolisme du clofibrate.	Il faudra éventuellement augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra éventuellement diminuer la dose.

* Adapté de Dickey R.P. (ed.) : «Managing Contraceptive Pill Patients», 5^e édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987

Tableau (suite) :
Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altèrent le métabolisme de l'acide folique.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépidrine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépidrine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables.	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires; p. ex dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B ₁₂ dans le sérum.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.

5 Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

Outre la contraception, on a signalé plusieurs autres avantages associés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
- Des avantages autres que la contraception sont énumérés dans *Contraceptifs oraux, rapport 1994*, de Santé Canada.

Les contraceptifs oraux **ne protègent pas** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex **en même temps** que les contraceptifs oraux.

6 Réactions défavorables

L'utilisation des contraceptifs oraux a été liée à une augmentation du risque en ce qui a trait aux réactions défavorables graves suivantes :

- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires, p. ex. thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension artérielle
- Tumeurs bénignes du foie
- Affections de la vésicule biliaire

Les réactions défavorables suivantes ont également été signalées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux :

Nausées et vomissements, effets secondaires les plus fréquents, surviennent chez environ 10 p. 100 ou moins des femmes au cours du premier cycle. Règle générale, les autres réactions défavorables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion.

Autres réactions défavorables : à être énumérées par le fabricant.

Notice d'emballage à l'intention des utilisatrices de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle)

Une brochure d'information additionnelle décrivant les avantages et les risques des contraceptifs oraux est disponible auprès de votre médecin ou chez votre pharmacien. Prenez soin d'en obtenir une copie et lisez-la attentivement avant de commencer à prendre des contraceptifs oraux.

(Nom du produit) est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral, anovulant) qui contient deux hormones sexuelles féminines (*indiquer les noms et les doses*). On a démontré que ce produit est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. On peut observer des effets secondaires graves chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin sera en mesure de vous dire si, dans votre cas, il y a un facteur qui pourrait entraîner un risque pour vous. L'utilisation des contraceptifs oraux doit toujours être supervisée par votre médecin.

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :

- des pertes sanguines anormales de cause inconnue;
- des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- une embolie cérébrale, une crise cardiaque ou des douleurs précordiales (angine de poitrine);
- un cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- une tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- une jaunisse ou une maladie du foie encore active.

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

Ce que vous devez savoir si vous décidez de prendre des contraceptifs oraux

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

1. La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.
2. Prenez la pilule uniquement sur l'avis d'un médecin et suivez attentivement toutes les directives de ce dernier. Vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.
3. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial. Par la suite, visitez votre médecin au moins une fois l'an.
4. Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets secondaires graves suivants et consultez immédiatement votre médecin s'ils se manifestent.
 - Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
 - Douleur dans un mollet. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
 - Douleur thoracique en étouffement ou serrement. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
 - Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité du bras ou de la jambe. Ces symptômes pourraient indiquer une embolie cérébrale.
 - Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.
 - Douleur intense ou masse dans l'abdomen. Ces symptômes pourraient indiquer une tumeur du foie.
 - Dépression grave.
 - Jaunissement de la peau (jaunisse ou ictère).
 - Enflure inhabituelle des extrémités.
 - Masses dans les seins. **DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.**
5. Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre.

6. Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre des contraceptifs oraux. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.
7. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera quel est le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs oraux.
8. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Cependant, si l'on attend que la lactation soit établie avant de recommencer à prendre des contraceptifs oraux, il ne semble pas que la quantité ni la qualité du lait maternel soit affectée. Rien n'indique que les contraceptifs oraux aient des effets néfastes sur le nourrisson allaité.
9. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, informez votre chirurgien que vous prenez des contraceptifs oraux.
10. **Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez des contraceptifs oraux en précisant la marque (nom du produit).**

11. Si vous prenez déjà des médicaments ou si vous commencez à prendre un autre médicament, il faut en aviser votre médecin. Cette directive s'applique aussi bien aux médicaments d'ordonnance qu'aux médicaments en vente libre. Ces médicaments peuvent modifier l'efficacité des contraceptifs oraux ou la régulation qu'ils exercent sur le cycle menstruel. **Vous pourriez alors avoir besoin d'une méthode contraceptive supplémentaire.**

12. IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.

13. Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

COMMENT PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. LISEZ LES INSTRUCTIONS

- Avant de commencer à prendre la pilule.
- Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules.

- **Distributeur de 21 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine. ou
- **Distributeur de 28 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), «pour ne pas perdre l'habitude», à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT : *Note aux fabricants – Placer ici une illustration du distributeur de pilules indiquant 1) où commencer, 2) dans quelle direction continuer et 3) le numéro de chacune des semaines.*

3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pour les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous habituer.

4. En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.

5. DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGLANTES OU «SPOTTING» OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS. Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGLANTES, même si vous prenez éventuellement les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. SI VOUS NÉGLIGEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :

- Lorsque vous commencez un distributeur en retard;
- Lorsque vous négligez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules.
 - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles le devraient. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES. LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- Avant de commencer à prendre la pilule.
- Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, quel est le meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Ce dernier peut contenir 21 pilules (régime de 21 jours) ou 28 pilules (régime de 28 jours).

Illustration du distributeur

A. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 21 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.
2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours; **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT 7 JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

B. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 28 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.
2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS.** Vos menstruations devraient survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
 - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
 - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de relations sexuelles fréquentes.

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

● **21 PILULES**

ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.

● **28 PILULES**

Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne pas laisser une journée entre les deux distributeurs.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

Le texte suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule pour le type de distributeur de pilules que vous avez (21 ou 28 pilules).

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE

Omission d'une pilule

Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.

Omission de deux pilules de suite

Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.
2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.

Troisième semaine

1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.
2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

Omission de trois pilules de suite ou plus

N'importe quand au cours du cycle

1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.
2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

NOTE : Distributeur de 28 jours – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR

Omission d'une pilule

Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.

Omission de deux pilules de suite

Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.
2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.

Troisième semaine

1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

Omission de trois pilules de suite ou plus

N'importe quand au cours du cycle

1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

NOTE : Distributeur de 28 jours – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Brochure d'informations additionnelles à l'intention des futures utilisatrices de contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle)

Introduction

La présente brochure contient l'information nécessaire pour vous permettre de faire un choix éclairé en ce qui a trait à l'utilisation des contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux sont aussi appelés pilules anticonceptionnelles, anovulants ou, tout simplement, «la pilule».

Vous devriez lire la présente brochure si vous envisagez de recourir à une méthode de contraception. Si vous avez déjà opté pour les contraceptifs oraux, la brochure vous aidera à mieux comprendre les risques et les avantages de cette méthode. Elle vous renseignera également sur la façon d'utiliser les contraceptifs oraux.

Lorsqu'ils sont utilisés selon le mode d'emploi, les contraceptifs oraux constituent un moyen très efficace d'empêcher la grossesse. Seule la stérilisation est plus efficace. Les contraceptifs oraux sont pratiques, comportent de nombreux avantages non reliés à la contraception et, pour la plupart des femmes, sont dénués d'effets secondaires sérieux ou désagréables.

Les contraceptifs oraux procurent des avantages importants par rapport aux autres méthodes de contraception. Ils comportent toutefois des risques qui ne sont pas associés aux autres méthodes. Votre médecin est la personne tout indiquée pour vous informer des risques possibles et de leurs conséquences.

Vous pouvez aider votre médecin à vous prescrire des contraceptifs oraux de la manière la plus sécuritaire possible en lui donnant toute l'information nécessaire à votre sujet et en étant à l'affût des premiers signes d'un problème éventuel.

Lisez attentivement la présente brochure et discutez de son contenu avec votre médecin.

Types de contraceptifs oraux

Il existe deux types de contraceptifs oraux :

1. La «pilule combinée», qui est le type le plus courant, contient deux hormones sexuelles féminines – un œstrogène et un progestatif. La quantité et le type d'œstrogène et de progestatif diffèrent d'une préparation à l'autre. C'est la

quantité d'œstrogène qui est le facteur le plus important. L'efficacité ainsi que certains des dangers des contraceptifs oraux sont liés principalement à la quantité d'œstrogène.

2. La «minipilule». Elle ne contient qu'une seule hormone sexuelle féminine – un progestatif.

Mode d'action des contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

1. ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires;
2. ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus pour atteindre l'utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de 99 p. 100 pour ce qui est de prévenir la grossesse lorsque :

- la pilule est prise **DE LA FAÇON INDIQUÉE**;
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 p. 100 signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une femme du groupe deviendrait enceinte.

La minipilule (progestatif seulement) est légèrement moins efficace que les contraceptifs oraux combinés.

Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en un an.

Taux de grossesse par 100 femmes par année

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6

Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervicale avec spermicide	5 à 18
Contenance périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent davantage vers le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Qui doit s'abstenir de prendre des contraceptifs oraux?

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :

- des pertes sanguines anormales de cause inconnue;
- des caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- une embolie cérébrale, une crise cardiaque ou des douleurs précordiales (angine de poitrine);
- un cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- une tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- une jaunisse ou une maladie du foie encore active.

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous êtes enceinte ou croyez l'être.

Il y a d'autres facteurs que le médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux :

- seins
 - antécédents familiaux très marqués de cancer du sein

- anomalies touchant le sein telles que douleur, écoulement mamelonnaire, induration ou masse. Dans certaines circonstances, il peut y avoir des avantages à prendre des contraceptifs oraux et dans d'autres, il peut y avoir des complications.
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- tabagisme
- migraines
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie
- dépression
- fibromes utérins
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- intervention chirurgicale prévue
- antécédents de jaunisse ou autre affection du foie.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux en ce qui a trait aux caillots de sang, aux crises cardiaques et à l'embolie cérébrale.

Risques associés aux contraceptifs oraux

1. *Troubles circulatoires (y compris les caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux et le cerveau)*

Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Ils peuvent se produire dans plusieurs parties du corps.

- Dans le cerveau, le caillot peut causer une embolie cérébrale.
- Dans un vaisseau sanguin du cœur, il peut entraîner une crise cardiaque.
- Dans les jambes et le bassin, il peut se détacher et se loger dans les poumons où il provoque une embolie pulmonaire.
- Dans un vaisseau sanguin qui alimente un bras ou une jambe, il peut causer des lésions et même entraîner la perte de ce membre.

N'importe laquelle de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

2. *Cancer du sein*

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents très marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices des contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent toutefois faibles.

Les femmes qui présentent les caractéristiques suivantes doivent être examinées chaque année par leur médecin et ce, quelle que soit la méthode de contraception qu'elles utilisent :

- des antécédents très marqués de cancer du sein dans la famille;
- nodules (masses) ou induration dans les seins;
- écoulement mamelonnaire.

3. *Dangers pour le fœtus des contraceptifs oraux utilisés par la mère durant la grossesse*

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, rien n'indique que les contraceptifs oraux ont des effets néfastes sur le fœtus.

Rien n'indique non plus que l'utilisation des contraceptifs oraux immédiatement avant la grossesse nuira au développement du fœtus. Lorsqu'une femme cesse de prendre des contraceptifs oraux pour devenir enceinte, son médecin peut lui recommander une autre méthode de contraception jusqu'à ce qu'elle ait eu une première menstruation sans l'intervention des contraceptifs. De cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé.

4. *Affection de la vésicule biliaire et tumeurs du foie*

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

L'utilisation à court et à long termes des contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

5. *Autres effets secondaires des contraceptifs oraux*

Certaines utilisatrices peuvent ressentir des effets secondaires désagréables, mais ces effets sont temporaires et ne constituent aucunement une menace pour la santé.

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées et de vomissements.

Certaines peuvent perdre du poids, d'autres en gagner. Beaucoup de ces effets étaient observés avec les contraceptifs oraux combinés à forte teneur en œstrogène. Ils sont maintenant moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène prescrits aujourd'hui.

On peut également observer des pertes sanglantes inattendues et une modification du cycle menstruel habituel, mais ces effets disparaissent habituellement après les premiers cycles. Ils **ne** constituent **pas** une indication qu'il faut cesser de prendre des contraceptifs oraux. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou de changer de marque ne devrait être prise qu'après trois mois consécutifs d'utilisation. Parfois, les utilisatrices font de l'hypertension qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Parmi les autres effets secondaires figurent :

- la croissance de tumeurs (fibromes) préexistantes dans l'utérus;
- la dépression;
- une affection du foie accompagnée de jaunisse;
- l'augmentation ou la diminution de la croissance des poils, de la libido et de l'appétit;
- la pigmentation de la peau;
- les maux de tête;
- les éruptions cutanées;
- les infections vaginales.

Il arrive, mais très rarement, que l'on doive renouveler l'ordonnance des lentilles cornéennes ou que l'on doive cesser d'en porter.

Les menstruations peuvent être retardées une fois que l'utilisatrice cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n'indique que l'utilisation des contraceptifs oraux réduit la fécondité. Comme on l'a indiqué plus haut, il est sage de retarder la grossesse jusqu'à ce qu'il se soit produit une menstruation après que l'on a cessé d'utiliser les contraceptifs oraux.

Avantages non contraceptifs des contraceptifs oraux

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Les contraceptifs oraux combinés (œstro-progestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.

- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive (causée par une carence en fer).
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité des menstruations douloureuses et du syndrome prémenstruel.
- L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones masculines.

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

Examen périodique

Un examen médical complet avec antécédents familiaux doit être effectué avant que l'on prescrive des contraceptifs oraux. L'examen médical doit comprendre une lecture de la tension artérielle et un examen des seins, de l'abdomen, des organes reproducteurs et des membres.

Une deuxième consultation du médecin doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Au cours de cette consultation, il faut évaluer les effets secondaires possibles et vérifier la tension artérielle. Par la suite, un examen annuel semblable à la consultation initiale est recommandé. Habituellement, on procède à l'examen d'un frottis cervical («test Pap») avant que la femme ne commence à prendre des contraceptifs oraux, puis on répète l'examen selon l'intervalle recommandé par le médecin.

Ce que vous devez savoir si vous décidez de prendre des contraceptifs oraux

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit.

1. La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.
2. Prenez la pilule uniquement sur l'avis du médecin et suivez attentivement toutes les directives de ce dernier. Vous devez suivre le mode d'emploi à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.
3. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial. Par la suite, visitez votre médecin au moins une fois l'an.

4. Soyez à l'affût des signes et symptômes des effets secondaires graves suivants et consultez immédiatement votre médecin s'ils se manifestent.
 - Douleur thoracique aiguë, expectorations sanglantes, manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
 - Douleur dans un mollet. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
 - Douleur thoracique en étouffement ou serrement. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
 - Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, ou encore faiblesse ou insensibilité du bras ou de la jambe. Ces symptômes pourraient indiquer une embolie cérébrale.
 - Perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil.
 - Douleur intense ou masse dans l'abdomen. Ces symptômes pourraient indiquer une tumeur du foie.
 - Dépression grave.
 - Jaunissement de la peau (jaunisse ou ictère).
 - Enflure inhabituelle des membres.
 - Masses dans les seins. **DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.**
5. Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre.
6. Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre des contraceptifs oraux. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.
7. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera quel est le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs oraux.
8. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Cependant, si l'on attend que la lactation soit établie avant de recommencer à prendre des contraceptifs oraux, il ne semble pas que la quantité ni la qualité du lait maternel soit affectée. Rien n'indique que les contraceptifs oraux aient des effets néfastes sur le nourrisson allaité.
9. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **MAJEURE**, informez votre chirurgien que vous prenez des contraceptifs oraux.
10. **Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez des contraceptifs oraux en précisant la marque (nom du produit).**

11. **Si vous prenez déjà des médicaments ou si vous commencez à prendre un autre médicament, il faut en aviser votre médecin.** Cette directive s'applique aussi bien aux médicaments d'ordonnance qu'aux médicaments en vente libre. Ces médicaments peuvent modifier l'efficacité des contraceptifs oraux ou la régulation qu'ils exercent sur le cycle menstruel. **Vous pourriez alors avoir besoin d'une méthode contraceptive supplémentaire.**

12. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES CONTRACEPTIFS ORAUX POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.**

13. Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les maladies transmises sexuellement (MTS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les MTS, il est recommandé d'utiliser des condoms de latex **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs oraux.

COMMENT PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. LISEZ LES INSTRUCTIONS

- Avant de commencer à prendre la pilule.
- Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :

- **Distributeur de 21 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine. ou
- **Distributeur de 28 pilules** : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives «pour garder l'habitude» à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT : *Note aux fabricants – Placer ici une illustration du distributeur de pilules indiquant 1) où commencer, 2) dans quelle direction continuer et 3) le numéro de chacune des semaines.*

3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gelée) pour les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous habituer.
4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**
5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGLANTES OU «SPOTTING» OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.
6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGLANTES,** même si vous prenez éventuellement les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.
7. **SI VOUS NÉGLIGEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
 - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
 - lorsque vous négligez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
 - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules.
 - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**
9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU DE LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ DES MÉDICAMENTS**, notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles le devraient. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.
10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE**, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.
11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

Lisez ces instructions :

- Avant de commencer à prendre la pilule.
- Chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, quel est le meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Ce dernier peut contenir 21 pilules (régime de 21 jours) ou 28 pilules (régime de 28 jours).

Illustration du distributeur

A. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 21 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à rendre vos pilules ce jour-là.
2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours; **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

B. CONTRACEPTIF COMBINÉ – RÉGIME DE 28 JOURS

Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

1. **LE PREMIER JOUR DE VOS MENSTRUATIONS (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos menstruations. Si vos menstruations commencent un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.
2. Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS.** Vos menstruations devraient survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.

- Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.
- Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
- Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de relations sexuelles fréquentes.

2. LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR

● **21 PILULES**

ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez vos menstruations durant cette semaine-là.

● **28 PILULES**

Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

Le texte suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule pour le type de distributeur de pilules que vous avez (21 ou 28 pilules).

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE

Omission d'une pilule

Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.

Omission de deux pilules de suite

Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.
2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.

Troisième semaine

1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche suivant.
2. Le dimanche suivant, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

Omission de trois pilules de suite ou plus

N'importe quand au cours du cycle

1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche.
2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

NOTE : Distributeur de 28 jours – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR

Omission d'une pilule

Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.

Omission de deux pilules de suite

Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.
2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.
3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.

Troisième semaine

1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'oubli.
3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

Omission de trois pilules de suite ou plus

N'importe quand au cours du cycle

1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.
2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de sept jours après l'omission.
3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.

NOTE : Distributeur de 28 jours – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms de latex et un spermicide en mousse ou en gel) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.



Groupe	Canada
Communication	Communication
Canada	Group