

Communication de l'INAMI: Contraception des femmes en dessous de 21 ans – nouvelle réglementation à partir du 1er octobre 2013

Remarque: Ceci est une communication au nom de l'INAMI et ne fait pas partie du rapport du jury.

Les femmes en dessous de 21 ans ont droit à une intervention spécifique dans le coût de certains contraceptifs. Le but de cette intervention est d'améliorer l'accès aux moyens de contraception, et donc d'éviter les grossesses non désirées chez les jeunes.

A partir du 1^{er} octobre 2013, une nouvelle réglementation est d'application (*arrêté royal du 16-09-2013 fixant une intervention spécifique dans le coût des contraceptifs pour les femmes n'ayant pas atteint l'âge de 21 ans*).

Qu'apporte cette nouvelle réglementation ?

- Le système de financement devient structurel et remplace donc la forme expérimentale de financement, réglée via une convention renouvelable annuellement.
- Les femmes en dessous de 21 ans bénéficient d'un meilleur remboursement pour certains contraceptifs (gratuité de nombreuses pilules de 2^e génération, meilleur remboursement des grands conditionnements, des stérilets et implants).

En pratique, voici les principaux changements :

- La nouvelle intervention spécifique s'élève à **3 euros par mois** de protection apportée par le contraceptif. Elle ne varie donc plus ni en fonction du prix du contraceptif, ni en fonction du statut de la jeune femme. Cela modifie dans certains cas le prix que les jeunes femmes doivent payer elles-mêmes pour les contraceptifs.
- De nombreuses pilules de '**deuxième génération**' deviennent **gratuites**.
- Les **dispositifs intra-utérins** et les **grands conditionnements** de contraceptifs sont, en comparaison avec l'ancienne réglementation, majoritairement **moins chers**.
- L'intervention pour un conditionnement de la **pilule du lendemain** s'élève à 9 euros. En fonction du fabricant, le montant que la femme de moins de 21 ans doit payer est nul ou inférieur à 1 euro.
- Les jeunes femmes qui vivent dans une maison de soins psychiatriques, un centre de soins de jour, une habitation de soins pour des enfants, des jeunes ou des handicapés reconnue par les Communautés, une initiative d'habitation protégée, ou un centre de rééducation ont également droit à une intervention complémentaire si le contraceptif est délivré par un **pharmacien hospitalier**.

Ce qui ne change pas :

- Le groupe cible reste inchangé : les jeunes femmes en dessous de 21 ans (donc jusqu'à 20 ans inclus).
- Les contraceptifs visés sont inchangés : les pilules orales combinant œstrogène et progestatif, les pilules contraceptives et minipilules, les patchs contraceptifs, les dispositifs intra-utérins hormonaux et au cuivre, les anneaux intra-vaginaux, les implants ou bâtonnets hormonaux, les pilules du lendemain.
- Les contraceptifs pour lesquels une intervention complémentaire est prévue, ainsi que le prix que les jeunes femmes doivent encore payer elles-mêmes, sont repris sur une liste mise à jour mensuellement, et consultable sous forme de fichier Excel sur le site web de l'INAMI (www.inami.be), via 'Home' → 'Médicaments et autres' → 'Médicaments' → 'Contraception des jeunes – tarification'.



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus - 16 mai 2013

Usage adéquat de la contraception hormonale



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

Et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSEN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : M. DHONT, M. SMETS

Représentants du groupe bibliographique : H. DECAT, G. GOESAERT

Représentants du comité de lecture : C. BOÛÛAERT, A. VEROUGSTRAETE

Membres CEM : F. NIESTEN, B. VANDER STICHELE, G. VERPOOTEN

Groupe bibliographique:

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : C. BOÛÛAERT, H. DECAT, G. GOESAERT, A. VEROUGSTRAETE, S. WEYERS)

Experts (orateurs)

A. BELIARD, M. BERLIERE, U. GASPARD, J. GERRIS, M. MERCKX, J. VERHAEGHE, V. VERHAEGHE

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

16 mai 2013

Usage adéquat de la contraception hormonale

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :
<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Emilie Dumontier (médecin généraliste)
Pascale Grandjean (médecin spécialiste) Vice-Président
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Michèle Leunen (médecin spécialiste)
Dominique Roynet (médecin généraliste)
Rita Vanobberghen (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Valérie Fabri
Chris Van haecht

Représentants des pharmaciens

Magali Van Steenkiste
Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

Joëlle Defourny
Isabelle De Wulf

Représentants du public

Caroline Grumiau
Katrien Vermeire

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Liste des abréviations utilisées

AIT	Accident ischémique transitoire
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
CHC	Contraception hormonale combinée (Combined hormonal contraception)
CO	Contraception orale
COC	Contraception orale combinée (Combined oral contraception)
Cu	Cuivre
DDD	Defined Daily Dose
DIU	Dispositif intra-utérin
DMPA	Médroxyprogestérone acétate dépôt
ECR	Essais Contrôlés Randomisés (Randomized Controlled Trials)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FSH	Follicule stimulating hormone
FSRH	Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare
g	Gramme
HPV	Papillomavirus humain
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IC	Intervalle de confiance
IM	Intra-musculaire
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IVG	Interruption volontaire de grossesse
kg	Kilogramme
L	Litre
MEC	Medical Eligibility Criteria
µg	Microgramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
MST	Maladies Sexuellement Transmissibles
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NA	Not applicable
NNT	Number needed to treat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PA	Pression artérielle
PBLAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart

POP	Pilule à base de progestatif seul (Progestogen-only pill)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomized Controlled Trials (Essais Contrôlés Randomisés)
RR	Relative Risk
SC	Sous-cutanée
SHBG	Sex Hormone Binding Globuline
TDPM	Trouble dysphorique prémenstruel
TEV	Thromboembolie veineuse
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	World Health Organization

Introduction

Le jeudi 16 mai 2013, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage adéquat de la contraception hormonale.

La présente réunion de consensus est la 29^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis.

En 2011 sont parues de nouvelles données, confirmant celles publiées en 2009, concernant les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans et le risque thromboembolique veineux (TEV) selon le type de contraception hormonale. Ce risque était réduit avec les contraceptifs moins dosés en estrogènes. Pour les progestatifs, même combinés à une plus faible dose d'estrogènes, le risque de TEV était observé comme plus élevé avec les progestatifs de troisième génération et la drospirénone et la cyprotérone. La même année 2011, la FDA publiait les résultats d'observation sur 800.000 femmes âgées de 10 à 55 ans montrant un risque de TEV significativement plus élevé avec les pilules contenant de la drospirénone versus celles contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate. Les données Pharmanet montraient, à ce moment-là, une prescription avec remboursement par l'INAMI (beaucoup) plus fréquente de contraceptifs avec un progestatif de troisième génération ou de la drospirénone (parfois qualifiée comme la chlormadinone de quatrième génération) que de contraceptifs avec un progestatif de deuxième génération. Début 2012 paraissait la Recommandation de Bonne Pratique de Domus Medica « Hormonale anticonceptive » recommandant une pilule de deuxième génération avec moins de 50 gamma d'estrogène et soit du lévonorgestrel ou de la noréthistérone comme premier choix. C'est l'ensemble de ces constatations contradictoires qui fut la première motivation de ce choix d'un consensus par la CEM... longtemps avant le déchaînement des media sur ce sujet.

Cette conférence de consensus concernera la contraception hormonale et abordera l'efficacité contraceptive des différents moyens contraceptifs hormonaux, dans les études et dans la pratique, leur intérêt potentiel dans certaines plaintes ou affections gynécologiques (« effets positifs »), les aspects pratiques principaux pour leur bonne utilisation (y compris observance), leur tolérance et sécurité, leur utilisation dans des situations spécifiques (tabagisme, migraine, maladie cardiovasculaire,...) ainsi que la contraception d'urgence.

Cette réunion de consensus ne pourra également pas, faute de temps, couvrir l'ensemble du sujet de la contraception (par exemple les dispositifs intra-utérins non hormonaux, la ligature des trompes).

La recherche dans la littérature et les experts qui la commenteront en apportant aussi un éclairage sur la pratique quotidienne, concernent les médicaments actuellement disponibles en Belgique.

Les autorités de santé publique au niveau européen sont, suite aux mesures prises et aux interrogations soulevées en France, occupées à revoir toutes les données disponibles relatives aux avantages et aux risques de l'association de cyprotérone avec de l'éthinylestradiol et les contraceptifs dits de troisième et de quatrième génération. Les recommandations du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sont attendues dans les semaines qui viennent et pourraient modifier la disponibilité de certains médicaments et/ou inciter à revoir les conditions de remboursement de certains d'entre

eux. Cette information devra être fournie en même temps que le rapport du jury sera officiellement communiqué aux professionnels de santé et accessible au public.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 16 mai 2013. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions initialement posées (voir p. 8).

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Types de contraceptifs hormonaux et efficacité respective

Question 1

Pour les différents moyens contraceptifs hormonaux, quelles sont :

- leur efficacité contraceptive théorique ?
- leur efficacité contraceptive dans la pratique ?
- leurs effets indésirables respectifs, de pertinence clinique pour un choix préférentiel (NB : hors domaines spécifiques abordés par après) ?

2. La contraception hormonale en fonction de différentes plaintes, affections gynécologiques et/ou effets positifs souhaités

Question 2

Quelles sont les indications connexes (hors contraception) des différents moyens contraceptifs hormonaux et existe-t-il une différence entre eux (+ un choix préférentiel) pour :

- le contrôle du cycle ?
- la dysménorrhée ?
- les ménorragies ?
- l'acné ?
- les kystes ovariens (fonctionnels) ?
- le syndrome prémenstruel ?
- la fibromyomatose ?
- l'endométriose ?
- la mastodynie ?

3. Aspects pratiques

Question 3

Bonne utilisation des différents moyens contraceptifs hormonaux

- 3.1. A quel moment précis du cycle peut-on commencer une contraception hormonale (suivant le médicament, contraceptif oral ou DIU, quick start) ?
- 3.2. Quelles sont les recommandations en cas d'oubli du contraceptif hormonal ?
- 3.3. Jusqu'à quel âge prescrire un contraceptif hormonal ?
- 3.4. Quelles sont les interactions médicamenteuses ou autres, cliniquement pertinentes, avec les différents moyens contraceptifs hormonaux ?
- 3.5. Est-il recommandé de systématiquement mesurer les chiffres de pression artérielle (PA), les lipides sanguins (cholestérolémie) et la glycémie avant une prescription d'une contraception hormonale ?

4. Sécurité de la contraception hormonale

Question 4

Sécurité de la contraception hormonale (cancers)

4.1. Quel est le risque de cancers gynécologiques ou autres liés aux différents moyens contraceptifs hormonaux ?

Sécurité de la contraception hormonale (affections non cancéreuses)

4.2. Quel est le risque thromboembolique veineux lié aux différents moyens contraceptifs hormonaux ?

4.3. Quels sont les risques cardiovasculaires (autres que la thromboembolie veineuse) liés aux différents contraceptifs hormonaux ?

4.4. Quels sont les risques de troubles hépatiques et hépato-biliaires avec les contraceptifs hormonaux (hors cancer) ?

4.5. Quel est l'effet des différents moyens contraceptifs hormonaux sur la mortalité (globale) ?

5. Choix du moyen contraceptif hormonal dans la pratique

Question 5

5.1. Quel est le premier choix d'un moyen contraceptif hormonal hors situation particulière ?

5.2. Quels sont les éléments qui favorisent ou qui diminuent l'observance thérapeutique des différents moyens contraceptifs hormonaux ?

6. Contraception hormonale adaptée à certaines situations

Question 6

Quelles sont les contraceptions hormonales à recommander en cas de :

- situation pré et post opératoire chirurgicale ?
- tabagisme ?
- coagulopathie et/ou antécédent thromboembolique veineux ?
- maladie cardiovasculaire (HTA, ischémie myocardique, AVC) ?
- migraine ?
- diabète ?
- post-partum ?
- post-abortum ?

7. Contraception d'urgence

Question 7

7.1. Quelles sont les contraceptions d'urgence efficaces et sûres ?

7.2. Le recours à une contraception d'urgence répétée peut-il être envisagé ?

7.3. Quels sont les éléments favorisant ou faisant obstacle à une contraception urgente ?

4. Définitions²

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

² Sources:

- van Driel M., Chevalier P. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2008
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Effizienz

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **effizienz** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'effizienz est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus effizienz. Faute de quoi, on augmenterait l'effizienz de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

Le jury entend attirer l'attention sur une différence de classification quant aux « générations de pilules contraceptives », qui pourrait être source de confusion conceptuelle.

Le CBIP donne une classification des préparations monophasiques basée sur les doses d'éthinylestradiol et du progestatif utilisé.

Cette classification est également utilisée par l'INAMI ainsi que dans l'exposé de l'expert sur les « Chiffres de délivrance des médicaments pour la contraception hormonale ».

BCFI: "Les préparations monophasiques se subdivisent en préparations de première, de deuxième et de troisième génération.

- Les contraceptifs de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol).
- Les contraceptifs de deuxième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol) et du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone comme progestatif.
- Les contraceptifs de troisième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol) et du désogestrel ou du gestodène comme progestatif.
- Les contraceptifs contenant comme progestatif de la chlormadinone, du diénogest, de la drospirénone ou du nomégestrol ou ne sont pas repris dans cette classification."

Cette classification ne correspond pas à celle des progestatifs.

Classification progestatifs:

1^{re} génération : noréthistérone

2^e génération : lévonorgestrel, norgestimate (hybride 2^e 3^e)

3^e génération : gestodène, désogestrel (étonogestrel)

4^e génération : drospirénone, acétate de cyprotérone, diénogest, nomégestrol, acétate de chlormadinone

Les pilules qui contiennent de la noréthistérone font partie de la première génération (et non pas de la deuxième génération). Le norgestimate est considéré comme un hybride des 2^e et 3^e générations.

La recommandation de Domus Medica ne tient pas compte de la dose d'éthinylestradiol et pose dès lors que:

Les pilules de première génération sont des pilules contenant le progestatif noréthistérone;

Les pilules de deuxième génération contiennent le progestatif lévonorgestrel et

Les pilules de troisième génération contiennent le progestatif désogestrel ou gestodène.

Plus récemment, les pilules contiennent le progestatif drospirénone.

La pilule contenant le norgestimate peut être considérée à la fois comme une pilule de 2^e et de 3^e génération. Le norgestimate est en partie métabolisé en lévonorgestrel, mais la pilule a cependant un caractère moins androgène.

Concrètement, la pilule Microgynon 50 devrait être classée dans la liste CBIP des préparations monophasiques parmi les pilules de deuxième génération alors qu'Ovysmen devrait être transféré vers les pilules de première génération.

6. Remarques préliminaires du jury

- Le jury s'est montré très étonné du peu d'importance accordée à l'Indice de Pearl, tant dans la littérature que dans les textes des experts, ou pendant la conférence en elle-même. (Cette technique doit son nom au biologiste américain Raymond Pearl (1879-1940). Elle mesure l'efficacité de plusieurs moyens de contraception. L'index indique le nombre de grossesses observées pour un moyen de contraception utilisé durant 100 femmes-années. (Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine))
- Les chiffres cités concernant la médication ne prennent en compte que les données Pharmanet, et donc uniquement les préparations remboursées. Ils ne couvrent donc qu'une partie des moyens contraceptifs hormonaux utilisés.
- Il existe sans doute/peut-être des chiffres de vente. Le jury regrette de ne pas y avoir eu accès dans ce dossier.

7. Considérations critiques du groupe bibliographique

Design de l'étude

De nombreuses études sont menées en ouvert. Parfois parce que l'aveugle est difficile ou impossible à mettre en œuvre avec certains dispositifs contraceptifs. Il existe de nombreuses études pour lesquelles il était possible d'évaluer en aveugle mais cela n'a pas été fait. Le groupe bibliographique ne les a pas exclues, tout simplement parce qu'il resterait trop peu d'études à analyser. Un schéma en ouvert diminue la fiabilité des résultats de l'étude (Chevalier 2012), en particulier lorsque les critères d'évaluation sont « subjectifs ».

Bon nombre d'études n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter les différences de taux de grossesse entre les contraceptifs étudiés. Les critères principaux d'évaluation dans ces études étaient généralement les saignements.

De nombreuses études rapportent un taux d'abandon (précoce) élevé, ce qui limite la fiabilité des résultats à plus long terme.

Populations

Les études sur la contraception d'urgence ont exclu les femmes qui utilisaient une contraception hormonale. Ce choix est regrettable, car le groupe bibliographique estime qu'un grand nombre de femmes demandant la contraception d'urgence utilise probablement une forme ou une autre de contraception hormonale. Aucune information sur l'interaction entre la contraception hormonale d'urgence et la contraception hormonale quotidienne ne peut être obtenue à partir de ces études.

Comparaisons

En dépit de l'apparente abondance d'études comparant les différents contraceptifs oraux combinés, le groupe bibliographique manque de preuves pour tirer des conclusions solides sur la plupart des questions qu'il souhaitait étudier. Cela s'explique par la qualité médiocre des études, mais également par le grand nombre de contraceptifs oraux avec des compositions différentes (teneur en estrogènes ou type de progestatif (*ajouté par le jury*)) qui sont utilisés aujourd'hui en Belgique.

Lorsque l'on compare deux contraceptifs oraux combinés, il est difficile de déterminer si une différence est due à la dose d'estrogènes, au type de progestatif ou à l'utilisation d'un schéma différent.

Il existe très peu d'études comparant des contraceptifs oraux combinés à d'autres moyens de contraception hormonaux. Il serait, par exemple, très intéressant d'avoir davantage d'informations sur la comparaison de moyens de contraception (hormonaux) à action prolongée par rapport à la contraception hormonale à prise quotidienne.

Le groupe bibliographique n'a pas pu inclure d'étude sur l'implant à l'étonogestrel, car toutes les études publiées comparent cet implant à un autre implant progestatif, non autorisé en Belgique. Il n'existe aucune étude comparant cet implant à d'autres moyens de contraception.

Critères d'évaluation - Grossesse

Toutes les études n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur le taux de grossesse.

La plupart des études rapportant des grossesses utilisent l'indice de Pearl. Du point de vue méthodologique, rapporter l'incidence cumulative à l'aide de tables de survie (« life tables ») aurait été plus informatif. La plupart des erreurs d'utilisation des contraceptifs surviennent en début de traitement :

le taux de grossesse devrait être plus élevé au cours de la première année (ou des premiers mois) d'utilisation qu'au cours des années suivantes.

Dans la littérature, on fait généralement une distinction entre l'échec de traitement (« treatment failure » grossesse survenant malgré l'utilisation correcte du contraceptif) et l'échec de l'utilisatrice (« user failure » grossesse survenant en raison d'une mauvaise utilisation du contraceptif). Il n'est, bien entendu, pas toujours facile de faire la différence entre les deux et l'interprétation est susceptible d'être biaisée. Les études ne rapportent pas toujours la cause perçue des grossesses. Les études excluent parfois « l'échec de l'utilisatrice » des taux de grossesse rapportés. De nombreuses études de cette revue étant rapportées dans des revues systématiques ou des méta-analyses, le groupe bibliographique ne connaît pas toujours la cause des grossesses survenues dans ces études.

Les conditions des études et les patientes recrutées dans les études diffèrent d'une situation réelle. Le groupe bibliographique peut supposer que, dans les études, le suivi est meilleur et les patientes plus motivées pour bien observer le traitement contraceptif. Il est important de se rendre compte que les taux de grossesse dans les études ne reflètent pas ceux de la réalité.

Autres critères d'évaluation

La plupart des études rapportent des saignements. Toutefois, les définitions des différents types de saignement ne sont pas toujours indiquées de façon adéquate et peuvent différer d'une étude à l'autre.

D'autres événements indésirables « fréquents », tels que céphalées, variations d'humeur, modifications de la libido, etc., sont trop rarement rapportés pour pouvoir en tirer de réelles conclusions.

Études d'observation – événements indésirables rares, mais graves

Les événements indésirables rares, mais graves, tels que la thromboembolie veineuse, ne peuvent pas être détectés par les RCT, car la population dans une RCT est généralement trop petite et la durée trop courte.

Les études d'observation peuvent détecter ces événements, mais présentent un inconvénient majeur : en règle générale, un lien de causalité ne peut pas être prouvé et toutes les variables de confusion ne peuvent pas être corrigées. Le degré de fiabilité dans les études d'observation est, par conséquent, plus faible que dans les RCT.

Les études d'observation anciennes présentent un autre inconvénient : la composition et l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés ont changé au fil des années : les pilules combinées actuelles ont une teneur en estrogènes plus faible, les femmes aujourd'hui commencent plus jeunes à prendre la pilule et l'utilisent pendant plus longtemps. Il convient d'être prudent lorsque l'on tire des conclusions de ces études.

8. Chiffres de délivrance des médicaments pour la contraception hormonale (Basé sur le texte du Prof. Marc Van de Castele (Van de Castele 2013))

Dans cet exposé l'expert fournit une vue sur l'intervention de l'INAMI dans le domaine de la contraception hormonale dans ce pays. Cette vue ne sera que partielle si on tient compte du chiffre d'affaire commercial, car pour certaines préparations une quote-part de la patiente est à ajouter et pour d'autres préparations aucun remboursement n'existe.

La source des données du remboursement courant est la banque de données Pharmanet, regroupant les spécialités pharmaceutiques remboursées dans les officines publiques du pays. Le remboursement 'J' (Jeunes) concerne par contre un remboursement particulier pour les jeunes femmes âgées de moins de 21 ans en dehors du système courant. Soit il s'agit d'un remboursement supplémentaire par-dessus le remboursement courant, soit il s'agit d'une unique intervention de l'INAMI (J « solo ») pour des conditionnements non repris dans le système courant.

8.1. Volumes des années 2007 – 2011

Tableau 1. Volumes des médicaments pour la contraception hormonale, y compris ceux pour lesquels une intervention supplémentaire via le remboursement 'J' existe pour des femmes de moins de 21 ans

Type de contraception hormonale / million DDD	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1 ^{re} génération	3,2	3,1	3,0	2,8	2,6
E+P monophasique 2 ^e génération	36,6	38,3	37,5	36,7	35,0
E+P monophasique 3 ^e génération	130,7	129,4	129,4	118,9	114,7
E+P autres monophasiques ³	pm	pm	pm	pm	pm
E+P spécialités séquentielles ⁴	16,3	16,0	14,4	10,7	10,7
E+AA	18,8	21,3	21,7	22,1	22,6
P minipilule	1,9	1,7	1,4	1,3	1,1
IM piqûre contraceptive ⁵	2,9	3,1	3,2	3,4	3,5
TOTAL	210,2	216,9	210,7	198,1	190,1

Abréviations: DDD defined daily dose; E+P estroprogestatifs ; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier.

Tableau 2. Nombre de patientes ayant pris un contraceptif hormonal remboursé, y compris celles ayant bénéficié d'un remboursement supplémentaire 'J' âgées de moins de 21 ans

Type de contraceptif hormonal / N patientes	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1^{re} génération :					
MICROGYNON 50	13.362	13.403	12.781	11.781	10.801
E+P monophasique 2^e génération :					
OVYSMEN	10.669	10.689	9.991	9.234	8.661

³ Parfois le terme '4^e génération' est employé.

⁴ 'spécialités séquentielles' est un terme de l'OMS (code ATC G03AB). Le Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique emploie les termes 'biphasiques', 'triphasiques' et autres 'séquentielles'. L'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé utilise parfois le terme 'spécialités combiphasiques' dans les notices destinées aux patientes.

⁵ préparation à base de médroxyprogestérone mono

MICROGYNON 30, ELEONOR e.a.	81.573	86.938	86.530	85.684	83.495
CILEST	44.896	43.618	39.500	36.076	32.616
E+P monophasique 3^e génération⁶:					
MERCILON, MARVELON e.a.	277.587	286.493	283.839	283.303	289.879
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	236.839	231.937	214.748	168.148	98.258
E+P autres monophasiques	pm				
E+P spécialités séquentielles :					
TRIGYNON, TRIODENE, TRI-MINULET e.a.	58.191	56.457	50.780	45.275	39.365
E+AA:					
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	69.664	74.806	73.898	73.636	73.898
P minipilule :					
MICROLUT	13.114	11.663	9.931	8.679	7.417
IM piqûre contraceptive :					
DEPO-PROVERA 150	11.281	12.184	12.727	13.371	14.003

Abréviations: E+P estroprogestatifs ; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; e.a. et autres préparations contenant les mêmes principes actifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier

8.2. Contraceptifs oraux selon les groupes d'âge (2011)

Tableau 3. Nombres de patientes bénéficiant d'un remboursement courant et via les 2 situations du remboursement jeunes 'J' en ce qui concerne les contraceptifs oraux. Année 2011.

Type de contraceptif hormonal / N patientes	0-21	22-34	35-52	53+
E+P monophasique 1^{re} génération :				
MICROGYNON 50	1.122	3.598	5.263	807
E+P monophasique 2^e génération :				
OVYSMEN	790	2.146	5.222	499
MICROGYNON 30, ELEONOR, STEDIRIL e.a.	24.968	31.670	31.934	2.917
CILEST	2.578	12.888	16.115	1.012
E+P monophasique 3^e génération :				
MERCILON, MARVELON e.a.	106.233	116.899	78.455	4.269
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	28.523	43.781	33.136	1.530
E+P autres monophasiques :				
YASMINE, YASMINELLE, YAZ e.a.	72.589	0	0	0
E+P spécialités séquentielles :				
TRIGYNON, TRINORDIOL e.a.	895	2.591	12.006	1.052
TRINOVUM	57	199	1.504	115
OVIDOL	2.258	0	0	0
QLAIRA	1.392	0	0	0
E+AA:				
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	23.238	34.933	16.932	707
P minipilule:				
MICROLUT	292	4.905	2.015	186
LUEVA, CELEA e.a.	3.512	0	0	0

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; e.a. et autres préparations contenant les mêmes principes actifs.

⁶ Plusieurs préparations ont été retirées du remboursement courant. D'autres préparations dans ce groupe n'ont jamais été remboursées d'une façon régulière p.ex. ayant beaucoup plaquettes dans un seul conditionnement (durée de traitement d'un 1 an pour 1 conditionnement).

8.3. Dépenses INAMI dans les années 2007 – 2011

Dans le Tableau 4 ci-dessous, les dépenses de l'INAMI sont données pour le remboursement courant des contraceptifs hormonaux et les suppléments via le remboursement jeunes 'J', si d'application.

Tableau 4. Dépenses de l'INAMI pour le remboursement courant (Pharmanet) des contraceptifs hormonaux et les suppléments via le remboursement jeunes 'J', si d'application

Type de contraceptif hormonal / EURO	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1 ^{re} génération	91.408	63.478	55.476	113.388	126.819
E+P monophasique 2 ^e génération	1.606.571	1.349.716	1.171.662	1.522.309	1.520.638
E+P monophasique 3 ^e génération	6.480.709	6.567.036	6.452.702	6.611.678	5.611.933
E+P autres monophasiques	pm	pm	pm	pm	pm
E+P spécialités séquentielles	721.905	709.808	610.796	514.919	430.601
E+AA	630.539	679.152	662.907	507.067	448.973
P minipilule	46.653	41.959	33.216	39.593	38.279
IM piqûre contraceptive	163.103	176.787	173.762	244.351	282.905
TOTAL	9.740.895	9.587.936	9.160.521	9.553.305	8.460.149

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier.

Ensuite, les dépenses pour le remboursement jeunes 'J' seul (J « solo ») de 2011 sont ajoutées aux dépenses de l'INAMI en 2011 du Tableau précédent. Les parties foncées du Tableau 5 indiquent l'absence de remboursement.

Tableau 5. L'ensemble des dépenses INAMI, système courant plus les 2 situations du remboursement jeunes 'J', pour l'année 2011

Type de contraceptif hormonal / EURO	Uniquement 'J'	Courant + supplément 'J' ⁷
E+P monophasique 1 ^{re} génération		126.819
E+P monophasique 2 ^e génération	194.238	1.520.638
E+P monophasique 3 ^e génération	476.755	5.611.933
E+P autre monophasiques	3.239.086	
E+P spécialités séquentielles	100.052	430.601
E+AA		448.973
P minipilule	70.681	38.279
pilule du lendemain ⁸	11.748	
système transdermique E+P ⁹	30.476	
SC piqûre contraceptive ¹⁰		
SC implant ¹¹	30.669	
IM piqûre contraceptive ¹²		282.905
TOTAL	4.153.705	8.460.149
	12.613.854	

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs.

⁷ Cette colonne-ci est également reprise dans le Tableau 4 sous l'année 2011.

⁸ pilule du lendemain: aussi bien les conditionnements à base de lévonorgestrel qu'ulipristal

⁹ EVRA

¹⁰ SAYANA

¹¹ IMPLANON

¹² DEPO-PROVERA

En fin l'expert résume les Tableaux précédents sur les groupes d'âge et du coût pharmaceutique INAMI dans le dernier Tableau 6, et ceci pour l'année 2011. La 1^{re} colonne reprend les dépenses pour les patientes âgées de moins de 21 ans (système courant plus les deux situations du remboursement jeunes 'J'). Ces dépenses sont plus élevées que pour celles de la tranche d'âge de 22 ans ou plus, dans la 2^e colonne.

Tableau 6. Résumé pour l'année 2011

	< 21 ans (courant + tout le 'J') + 21 ans (régulier)	≥ 22 ans (régulier)
nombre de patientes (N)	N = 269.837	N = 482.660
coût INAMI (EURO)	7.490.349	5.123.505
TOTAL (EURO)	12.613.854	

L'explication pour les données du Tableau 6 se trouve dans les Tableaux précédents :

- Pour les jeunes l'intervention de l'INAMI est plus importante si l'on considère par conditionnement ; certains conditionnements sont même gratuits pour les jeunes.
- Il y a plus de médicaments remboursables pour les jeunes.

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 16 mai 2013, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Types de contraceptifs hormonaux et efficacité respective

1.1. Pour les différents moyens contraceptifs hormonaux, quelles sont :

- leur efficacité contraceptive théorique ?
- leur efficacité contraceptive dans la pratique ?

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les subdivisions de cette question ont été abordées, en même temps que la question sur les effets indésirables (voir 1.2.), comme question unique dans l'étude de la littérature. Il n'existe aucune distinction entre l'efficacité théorique et l'efficacité dans la pratique. Par ailleurs, les fréquents effets secondaires sont déjà partiellement pris en compte dans cette étude.

Guidelines: Elles ne fournissent aucune information à propos de l'efficacité théorique.

1.1.1.1. Associations estroprogestatives

1.1.1.1.1. Résumé des résultats : Efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives : comparaison des différents progestatifs

Une revue Cochrane (Lawrie 2011) reprenant 30 études avec 13.923 femmes, a comparé des pilules contraceptives estroprogestatives contenant différents types de progestatifs en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Nous avons seulement sélectionné les études (N=21; n=13.296) comparant des pilules contraceptives disponibles en Belgique. Sept comparaisons ont donc été retenues.

Globalement, la qualité des études était faible et la plupart des études étaient sponsorisées par l'industrie pharmaceutique (17/21).

Nous rapportons ci-dessous les données les plus importantes pour chaque comparaison :

1.1.1.1.1.1. Monophasic gestodene 75 µg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg /ethinyl estradiol 30 µg (Loudon 1990, Rabe 1989)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du lévonorgestrel. Concernant le contrôle du cycle, moins de saignements intermenstruels ont été observés avec les pilules contenant du gestodène.

(GRADE B à A)

1.1.1.1.1.2. Monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic levonorgestrel/ethinyl estradiol 100 µg/ethinyl estradiol 20 µg (Winkler 2004)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité entre les pilules monophasiques contenant du désogestrel et du lévonorgestrel. En termes d'interruption, une différence statistiquement significative a été observée avec moins d'interruption liée aux effets indésirables (incluant les irrégularités du cycle) avec les pilules contenant du désogestrel mais pas de différence en ce qui concerne les chiffres d'interruption (toutes causes confondues).

(GRADE B)

1.1.1.1.1.3. Triphasic gestodene 50/70/100 µg + ethinyl estradiol 30/40/30 µg versus triphasic norethindrone 500/750/1000 µg + ethinyl estradiol 35/35/35 µg (Weber-Diehl 1993)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules triphasiques contenant du gestodène et de la noréthistérone. Concernant le contrôle du cycle, on observe moins de spotting avec les pilules contenant du gestodène.

(GRADE C)

1.1.1.1.1.4. Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic desogestrel 150 µg + ethinyl estradiol 20 µg (Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L-America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du désogestrel. Pour l'interruption (arrêt de traitement), une différence statistiquement significative a été observée avec moins d'interruption liée aux effets indésirables (autres que les irrégularités du cycle) avec les pilules contenant du désogestrel mais pas de différence en ce qui concerne les chiffres d'interruption (toutes causes confondues).

(GRADE B)

1.1.1.1.1.5. Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic norgestimate 250 µg + ethinyl estradiol 35 µg (Affinito 1993)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption et d'effets indésirables entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du norgestimate.

(GRADE B)

1.1.1.1.1.6. Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Kelly 2010 ; Suthipongse 2004, Sangthawan 2005)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité, d'interruption et d'effets indésirables entre les pilules monophasiques contenant de la drospirénone et du lévonorgestrel.

(GRADE B)

1.1.1.1.1.7. Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg (21 active /7 placebos) (Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010)

Comparé aux pilules monophasiques contenant du désogestrel, il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption avec les pilules monophasiques contenant de la drospirénone. Cependant en termes d'effets indésirables, les plaintes de tensions mammaires et de nausées sont plus fréquentes dans le groupe drospirénone.

(GRADE C (très faible) à B)

En conclusion, peu de différences ont été observées entre les différents progestatifs. Tous ces résultats sont à confirmer dans des études de meilleure qualité en double aveugle.

1.1.1.1.2. Résumé des résultats : Efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives avec éthynylestradiol 20 µg versus > 20 µg

1.1.1.1.2.1. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and desogestrel 150 µg (Basdevant 1993, Akerlund 1993 from Gallo 2011a¹³)

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane, deux études pour la comparaison d'éthinylestradiol 20 µg et de désogestrel 150 µg versus éthinylestradiol 30 µg et désogestrel 150 µg. Parmi ces études, l'étude d'Akerlund est la plus importante. Ces auteurs ont mentionné que les études n'étaient pas suffisamment puissantes pour montrer une différence au niveau du nombre de grossesses.

Aucune différence n'a pu être montrée au niveau du nombre de grossesses non désirées.
(GRADE B)

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception. Un nombre plus élevé de femmes (OR 2,59) du groupe 20 µg éthinylestradiol ont arrêté la contraception en raison de saignements irréguliers.
(GRADE B)

Aucune différence n'a pu être montrée par rapport au critère d'évaluation de dysménorrhée.
(GRADE B)

Dans cette étude il y avait plus de prise de poids avec la pilule contenant 20 µg éthinylestradiol.
(GRADE B)

1.1.1.1.2.2. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and gestodene 75 µg (Bruni 2000, Kirkman 1994, Teichmann 1995; from Gallo 2011a)

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane 3 études pour comparer éthinylestradiol 20 µg et désogestrel 150 µg versus éthinylestradiol 30 µg et gestodène 75 µg. Les études ne sont pas suffisamment puissantes pour montrer une différence au niveau de nombre de grossesses. De plus, le manque d'uniformité dans l'enregistrement entrave également la comparaison des saignements.

Aucune différence n'a pu être montrée au niveau du critère d'évaluation de dysménorrhée.
(GRADE B)

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception.
(GRADE B)

Dans le groupe 20 µg éthinylestradiol et désogestrel 150 µg un nombre plus élevé de femmes ont rapporté des saignements irréguliers.
(GRADE B)

Dans cette étude, les femmes qui prenaient la pilule contenant 20 µg ont pris moins de poids. Cette différence a été d'à peine 200 grammes après 6 cycles.
(GRADE B)

1.1.1.1.2.3. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30-40-30 µg and gestodene 50-70-100 µg (Bruni 2000 from Gallo 2011a)

Une étude issue d'une revue Cochrane a comparé l'éthinylestradiol 20 µg et le désogestrel 150 µg versus éthinylestradiol 30-40-30 µg et gestodène 50-70-100 µg.

¹³ Signification: Les RCT suivants étaient sélectionnés du cochrane review Gallo 2011a : Basdevant 1993 et Akerlund 1993

Aucune différence n'a pu être montrée au niveau du nombre de grossesses non désirées.
(GRADE C)

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception.
(GRADE C)

Dans le groupe 20 µg éthinyloestradiol et désogestrel 150 µg un nombre plus élevé de femmes ont rapporté des métrorragies.
(GRADE C)

1.1.1.1.2.4. Ethinyl estradiol 20 µg and gestodene 75 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and gestodene 75 µg (Brill 1996, Winkler 1996, Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002 from Gallo 2011a)

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane, quatre études pour la comparaison d'éthinylestradiol 20 µg et de gestodène 75 µg versus éthinylestradiol 30 µg et gestodène 75 µg. Ces études n'étaient pas suffisamment puissantes pour montrer une différence au niveau du nombre de grossesses. De plus, le manque d'uniformité dans l'enregistrement entrave également la comparaison des saignements.

Aucune différence n'a pu être montrée au niveau du nombre de grossesses non désirées.
(GRADE C)

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception.
(GRADE C)

Aucune différence au niveau de la prise de poids ou des saignements intermenstruels n'a non plus été démontrée.
(GRADE C)

Conclusions de l'auteur : Si les COC (contraceptifs hormonaux oraux combinés) contenant 20 µg d'éthinylestradiol sont, en théorie, plus sûres, la présente étude ne s'est pas concentrée sur les rares événements requis pour évaluer cette hypothèse. Les données en provenance d'essais randomisés contrôlés existants sont inadéquates pour mettre à jour certaines différences d'efficacité entre les contraceptifs. Les COC faiblement dosés en estrogène ont généré des taux supérieurs de perturbations des saignements menstruels. Des études ont toutefois comparé les COC contenant différents types de progestatifs et les modifications du cycle menstruel peuvent être attribuées tant au type de progestatif qu'à la dose d'estrogène. Des taux de suivi plus élevés sont essentiels pour une interprétation pertinente des résultats.

1.1.1.1.3. Résumé des résultats : Comparaison pilules triphasiques versus monophasiques

Une revue Cochrane (Van Vliet 2011a) de 23 études menées chez plus de vingt mille femmes a comparé différentes pilules contraceptives triphasiques à des pilules contraceptives monophasiques. Nous avons uniquement sélectionné les études évaluant des pilules disponibles sur le marché belge et les avons groupées par type de pilule triphasique. De nombreux critères d'évaluation ont été utilisés et les résultats des différentes études n'étaient pas toujours uniformes, en raison de l'hétérogénéité des études. Les définitions du profil des saignements (spotting- métrorragie) étaient souvent absentes ou différentes d'une étude à l'autre. Par ailleurs, le principe d'intention de traiter n'était souvent pas appliqué dans ces études pour la plupart anciennes, tandis que le suivi était parfois très faible. Nous rapportons les principales données ci-dessous.

1.1.1.1.3.1. Pilules combinées triphasiques de lévonorgestrel + éthinylestradiol versus monophasiques

On n'a pas observé de différence significative du point de vue de l'efficacité contraceptive par rapport aux préparations monophasiques.

(GRADE C à B)

Dans certaines études, les profils de saignements observés étaient en faveur des pilules triphasiques, c.-à-d. moins de spotting, moins de métrorragie, moins d'aménorrhée. Dans d'autres études, on n'a pas pu montrer de différences statistiques au niveau de ces critères d'évaluation.

(GRADE C à B)

Le nombre total de femmes qui ont arrêté leur traitement durant la période de l'étude n'était pas significativement différent entre les différents types de pilules combinées.

(GRADE B)

1.1.1.1.3.2. Pilules combinées triphasiques de noréthistérone + éthinylestradiol versus monophasiques

On n'a pas observé de différence significative du point de vue du nombre de femmes présentant des métrorragies entre la forme mono- ou triphasique de noréthistérone.

(GRADE B)

Un nombre significativement plus élevé de femmes qui prenaient la pilule combinée monophasique pendant un an ont présenté une aménorrhée.

(GRADE B)

1.1.1.1.3.3. Pilules combinées triphasiques de gestodène+ éthinylestradiol versus monophasiques

On n'a pas observé de différence significative du point de vue de l'efficacité contraceptive.

(GRADE C à B)

Dans la plupart des études évaluant la pilule combinée triphasique à base de gestodène, on n'a pas rapporté de différence significative du point de vue des saignements (spotting, métrorragie, aménorrhée) par rapport à la pilule combinée monophasique. On a cependant rapporté un avantage de la pilule combinée triphasique (à base de gestodène) par rapport à la monophasique (à base de désogestrel) au niveau d'un seul critère d'évaluation composite, à savoir le « nombre de cycles avec spotting et métrorragies durant 6 cycles ».

(GRADE B)

Du point de vue des arrêts de traitement, on n'a pas non plus observé de différence significative entre les pilules combinées tri- et monophasiques dans les différentes études.

(GRADE C à B)

Conclusion :

Les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer s'il existe une réelle différence entre les pilules combinées triphasiques et monophasiques, tant au niveau de l'efficacité qu'au niveau des profils de saignements.

Conclusions de l'auteur : Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour déterminer si les contraceptions orales triphasiques diffèrent des contraceptions orales monophasiques s'agissant de l'efficacité, des saignements menstruels ou du taux d'abandon. Nous recommandons les pilules monophasiques en première intention aux femmes qui commencent à prendre une contraception orale. Il faudrait effectuer un grand nombre de RTC très pointus et de grande envergure sur les contraceptions orales triphasiques et monophasiques comportant les mêmes progestatifs pour déterminer si les pilules triphasiques diffèrent des contraceptions orales monophasiques. Les études futures de-

vront suivre les recommandations de Belsey ou Mishell relatives à l'enregistrement des profils de saignements menstruels, de même que les guidelines de rapport CONSORT.

1.1.1.1.4. Résumé des résultats : Efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives : pilules quadriphasique versus monophasique (Van Vliet 2011b)

Il existe peu d'études comparant des pilules combinées quadriphasiques à des contraceptifs oraux combinés (COC) monophasiques. Idéalement, il faut comparer des combinaisons estroprogestatives identiques pour être en mesure d'évaluer si les pilules quadriphasiques présentent un avantage par rapport aux variantes monophasiques.

Dans cette revue Cochrane, on a trouvé 1 étude comparant le diénogest/valérate d'estradiol (quadriphasique) au lévonorgestrel 100 µg/éthinyloestradiol 20 µg (monophasique). Il s'agit d'un RCT en double aveugle mené durant sept cycles chez 846 femmes en bonne santé et en âge de procréer.

On n'a pas observé de différence significative du point de vue de l'efficacité contraceptive. Néanmoins, cette étude présentait une puissance insuffisante pour démontrer une différence.

(GRADE C)

Les utilisatrices de la pilule quadriphasique semblaient rapporter moins de jours de saignements et de spotting que les utilisatrices de la pilule monophasique à base de 100 µg de lévonorgestrel et 20 µg d'éthinylestradiol. Le nombre de femmes qui ont présenté des saignements de privation était significativement moins élevé dans le groupe quadriphasique que dans le groupe monophasique. Cependant, la qualité du modèle de l'étude était insuffisante pour en tirer de solides conclusions.

(GRADE C)

Un nombre comparable de femmes ont arrêté leur traitement pour cause d'effets indésirables ; la différence n'était pas significative.

Un nombre significativement plus élevé de femmes utilisant la pilule quadriphasique ont rapporté une douleur dans les seins par rapport aux femmes utilisant les pilules monophasiques. On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes du point de vue des autres effets indésirables tels que la prise de poids, l'acné et la migraine.

(GRADE C)

Conclusions de l'auteur : Les preuves disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les contraceptifs oraux monophasiques diffèrent des quadriphasiques s'agissant de l'efficacité, des saignements menstruels, des effets secondaires légers et de l'acceptabilité. Il faudrait des études comparant les contraceptifs oraux monophasiques et quadriphasiques possédant un type d'estrogène et de progestatif identique pour déterminer s'il existe une différence entre les deux approches. Il convient de mettre en place des études comparant des pilules quadriphasiques avec des pilules monophasiques contenant 30 µg d'éthinylestradiol pour déterminer si les contraceptifs oraux quadriphasiques présentent un avantage par rapport au contraceptif oral actuellement choisi un première intention. D'ici là, nous conseillons donc les pilules monophasiques contenant 30 µg d'estrogène comme premier choix pour les femmes qui commencent à prendre un contraceptif oral.

1.1.1.1.5. Résumé des résultats : Efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives : patch versus pilule

1.1.1.1.5.1. Contraceptive patch versus triphasic combined oral contraceptive containing levonorgestrel (Lopez 2010)

1.1.1.1.5.2. Contraceptive patch versus monophasic combined oral contraceptive containing desogestrel (Lopez 2010)

3 RCT de la revue systématique Cochrane de Lopez de 2010a ont comparé la contraception hormonale sous la forme d'un patch avec une pilule contraceptive combinée (dont 1 étude avec 3 bras).

Deux études ont comparé le patch avec une pilule triphasique contenant du lévonorgestrel. Dans une des grandes études, il y a eu beaucoup d'abandons (Audet 2001): un tiers des utilisatrices des patchs contre un quart des utilisatrices de la pilule.

2 études ont comparé le patch avec une pilule monophasique contenant du désogestrel 150 µg + éthinylestradiol 20 µg.

L'efficacité contraceptive a été similaire dans les deux groupes.

(GRADE B à A)

Dans toutes les études il y a plus d'abandons dans le groupe du patch, aussi bien pour toutes causes confondues que pour raison d'effets indésirables. La compliance thérapeutique (autorapportée) par cycle a toutefois été meilleure dans le groupe des patchs que dans les groupes de contraception orale.

(GRADE B à A)

Les utilisatrices de patchs ont rapporté significativement plus de mastodynie et de dysménorrhée que les utilisatrices de la pilule triphasique contenant du lévonorgestrel. Sur le plan des saignements intermenstruels et le spotting, il y a pas eu de différence significative entre les groupes ayant reçu le patch et les groupes ayant reçu la pilule précitée.

Dans le cadre de la comparaison du patch contraceptif et de la pilule monophasique contenant du désogestrel, il n'y a pas eu de différence significative entre les saignements intermenstruels, le spotting et la dysménorrhée, mais il y a par contre eu une différence significative au niveau des effets indésirables mastodynie et vomissements.

(GRADE B à A)

1.1.1.1.6. Résumé des résultats : Efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives : anneau vaginal versus pilule

1.1.1.1.6.1. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing levonorgestrel 150 µg and ethinyl estradiol 30 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.2. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.3. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing gestodene 60 µg and ethinyl estradiol 15 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.4. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinyl estradiol 30 µg (Lopez 2010, Mohamed 2011)

Six RCT de la méta-analyse de Lopez de 2010 et une étude de Mohamed 2011 ont comparé la contraception hormonale sous la forme d'un anneau vaginal avec diverses pilules contraceptives combinées (lévonorgestrel 100-150 µg – éthinylestradiol 20-30 µg, gestodène 60 µg – éthinylestradiol 15 µg, drospirénone 3 µg – éthinylestradiol 30 µg). Certaines études incluaient moins de 100 participantes au total. Il y a également souvent eu un taux d'abandon élevé, environ un tiers dans chaque groupe de traitement.

La différence en termes de nombre de grossesses entre les deux groupes n'a pas été significative.

(GRADE C à B)

Dans ces études, dans les deux groupes, un nombre similaire de participantes ont arrêté leur traitement. Les utilisatrices d'un anneau vaginal ont eu une moins bonne compliance thérapeutique que les utilisatrices de la pilule dans une (petite) étude, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans les autres études. La conclusion générale de la revue Cochrane est que les données sont contradictoires.

(GRADE C à B)

Les utilisatrices de l'anneau vaginal ont présenté significativement plus de vaginite et de leucorrhée que les utilisatrices de la pilule combinée, mais elles ont rapporté moins de sécheresse vaginale.

Dans une étude, les utilisatrices d'un anneau vaginal ont rapporté moins de prise de poids que les utilisatrices d'une pilule. Dans deux études, elles ont rapporté moins d'acné.

Dans le traitement par anneau vaginal, le contrôle du cycle a souvent été significativement supérieur au contrôle du cycle obtenu avec la pilule combinée.

(GRADE C à B)

Conclusions de l'auteur (Conclusions portant à la fois sur le patch et l'anneau vaginal) : L'efficacité des méthodes comparées était similaire. Le patch peut mener à un taux d'abandon plus élevé, alors que l'anneau vaginal n'a montré que de faibles différences à ce sujet. Le groupe utilisant le patch montrait une observance thérapeutique plus élevée que le groupe COC, mais il subissait plus d'effets secondaires. Les patientes ayant opté pour l'anneau vaginal rencontrent moins d'événements indésirables que les utilisatrices de COC, mais elles souffrent plus souvent d'irritation et de pertes vaginales. Des carences importantes au niveau du suivi peuvent affecter la validité des résultats.

1.1.1.1.7. Résumé des résultats : Acétate de nomégestrol versus drospirénone (Westhoff 2012, Mansour 2011)

Deux études randomisées ont comparé l'acétate de nomégestrol + 17 β -estradiol et la drospirénone + éthinyloestradiol chez plus de quatre mille femmes fertiles.

Ces études n'ont pas montré de différence significative au niveau de l'indice de Pearl entre les deux pilules combinées, leur efficacité contraceptive a été similaire.

(GRADE A)

Une de ces études a trouvé une différence significative au niveau des jours avec saignement ou spotting entre la pilule contenant du nomégestrol et celle contenant de la drospirénone. L'autre étude n'a fait mention d'aucune différence statistiquement significative.

(GRADE B)

Les effets indésirables les plus fréquents des deux pilules combinées ont été l'acné et la prise de poids. Le critère d'évaluation 'acné' n'a pas été testé statistiquement.

(GRADE: NA)

La prise de poids a toutefois été significativement plus importante dans le groupe sous nomégestrol.

(GRADE B)

1.1.1.1.8. Résumé des résultats : Associations estroprogestatives : prise continue versus prise cyclique (Edelman 2010, Klipping 2012a, Klipping 2012b)

Remarques

Une fois l'affectation aux groupes de traitement effectuée, le traitement réel a été révélé tant aux participantes qu'aux chercheurs de toutes les études.

Plusieurs auteurs ont évalué les saignements en utilisant des définitions adaptées de celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Survisaari 1996). Les définitions de l'OMS en matière de saignements établissent une différence entre ceux qui nécessitent une protection (saignements) et ceux qui n'en nécessitent pas (spotting ou légères pertes de sang vaginal). Cachrimandou (Cachrimandou 1993) et Miller (Miller 2005) définissent les « pertes » comme ne nécessitant pas de protection (ou seulement une serviette par jour) et les « saignements » comme nécessitant au moins deux serviettes hygiéniques par jour.

Seul un essai (Cachrimandou 1993) a observé de manière systématique un nombre plus élevé de jours de pertes et de saignements pour les cycles continus, mais les auteurs n'ont pas inclus les jours

des saignements/pertes dans leurs calculs, ce qui aurait alors démontré moins de jours de saignements/pertes de retrait pour le groupe du cycle continu. → Données ne figurant pas dans la méta-analyse.

Conclusions de l'auteur : les données issues des RCT et comparant les CHC en prise continue (plus que 28 jours d'hormones actives combinées) au dosage mensuel cyclique habituel (21 jours d'hormones actives et 7 jours de placebo) sont de bonne qualité. Cependant, les variations dans le type d'hormones et la longueur du dosage continu rendent une méta-analyse formelle impossible à réaliser. Dans les études ultérieures, il serait judicieux de choisir un type de CHC décrit au préalable et un régime de dosage. Il est nécessaire d'accorder plus d'attention à la satisfaction des patientes et aux symptômes associés aux menstruations.

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane, 3 études comparant la prise continue d'une pilule combinée (et dans une étude, aussi l'anneau vaginal) pendant 3 cycles ou plus et la prise classique (21 jours sous hormone + 7 jours sans hormone, ou dans le cas de la drospirénone: 24 jours + 4 jours). Une RCT récente a aussi étudié la pilule combinée contenant de la drospirénone dans un régime flexible de 24 à 120 jours de prise hormonale pour diminuer les saignements intracycliques.

Ces études n'étaient pas suffisamment puissantes pour montrer de manière fiable des différences au niveau de la fiabilité contraceptive. Dans certaines études, il n'y a pas eu de grossesse dans un ou plusieurs bras. Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison des différences de composition hormonale des contraceptifs étudiés et des différences de durée de la prise continue. Au niveau individuel, les études n'ont pas montré de différence de fiabilité contraceptive entre les deux stratégies. (GRADE C)

Aucune différence significative n'a été montrée au niveau du nombre total de jours de saignement entre les différents régimes fixes. Une étude a toutefois rapporté que la drospirénone avait entraîné nettement moins de jours de saignement dans le régime flexible dans lequel les femmes pouvaient fixer elles-mêmes la durée de la prise continue entre 24 et 120 jours qu'un régime standard basé sur un cycle de 28 jours. Dans pratiquement toutes les études, il y a eu une différence significative au niveau de l'arrêt du traitement pour cause de saignement et cette différence a été à l'avantage de la prise cyclique par rapport à la prise continue. (GRADE B)

1.1.1.1.9. Résumé des résultats : Associations estroprogestatives: effet sur le poids.

1.1.1.1.9.1. Pilules estroprogestatives (levonorgestrel) versus placebo (Coney 2001 from Gallo 2011b)

Dans une revue Cochrane de 2011, nous avons identifié 1 étude contrôlée par placebo concernant une pilule contraceptive combinée qui a rapporté des résultats pondéraux. La pilule étudiée contenait du lévonorgestrel 100 µg + éthinylestradiol 20 µg. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe pilule combinée et placebo au niveau du changement moyen du poids après 6 cycles. (GRADE B)

1.1.1.1.9.2. Patch versus placebo (Sibai 2001 from Gallo 2011b)

Dans une revue Cochrane de 2011, nous avons identifié 1 étude contrôlée par placebo concernant une pilule contraceptive combinée qui a rapporté des résultats sur le poids. Le patch étudié contenait de la norelgestromine 150 µg + éthinylestradiol 20 µg. Il n'y a pas eu de différence significative entre ce patch et le placebo au niveau du nombre de femmes ayant rapporté un changement de poids de plus de 5% après 9 cycles. (GRADE C (très faible))

1.1.1.1.9.3. Pilule estroprogestative versus autre pilule estroprogestative (Gallo 2011b; Serfaty 1998; Endrikat 1999; Lachnit-Fixxson 1984; Cachrimanidou 1993; Gruber 2006; Endrikat 1997; Coenen 1996, Kirkman 1994, Brill 1991, Halbe 1998, Koetsawang 1995, Endrikat 2001; Loudon 1990; Kashanian 2010)

Dans une revue Cochrane de 2011 nous avons identifié 14 études qui ont comparé entre elles des pilules combinées par rapport au critère d'évaluation du poids.

Six études ont comparé des pilules combinées entre elles par rapport au nombre de femmes ayant rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg:

Après 6 cycles, un nombre significativement plus élevé de femmes a rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg dans le groupe de la pilule combinée contenant du désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg que dans le groupe de la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 50-75-125 µg + éthinyloestradiol 30-40-30 µg. Pour les autres pilules combinées étudiées, il n'y a pas eu de différence significative, ni après 6 cycles, ni après 12 cycles.

(GRADE B)

Quatre études ont comparé des pilules combinées entre elles par rapport au nombre de femmes ayant rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg:

Après six cycles, un nombre significativement plus élevé de femmes ont rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg dans le groupe de la pilule combinée contenant le désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 20 µg que dans le groupe de la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 20 µg.

(GRADE A)

Après douze cycles il n'y a pas eu différence significative entre la pilule combinée contenant du désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 20 µg et la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 20 µg en ce qui concerne le nombre de femmes ayant rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg.

(GRADE C)

Après douze cycles il n'y a pas eu différence significative entre la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 20 µg et la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 30 µg en ce qui concerne le nombre de femmes ayant rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg.

(GRADE C)

Après treize cycles il n'y a pas eu différence significative entre la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 100 µg + éthinyloestradiol 20 µg et la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg en ce qui concerne le nombre de femmes ayant rapporté une prise de poids d'au moins 2 kg.

(GRADE A)

Six études ont comparé des pilules combinées entre elles par rapport à l'évolution moyenne du poids :

Après douze cycles, il n'y a pas eu différence significative au niveau de l'évolution du poids entre un schéma prolongé de désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg et un schéma standard de désogestrel 96 µg + éthinyloestradiol 30 µg.

(GRADE C)

Après sept cycles, il y a eu une différence significative au niveau de l'évolution du poids entre la pilule combinée contenant de la drospirénone 3 mg + éthinyloestradiol 20 µg et la pilule combinée contenant du désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 20 µg, à l'avantage de la combinaison drospirénone (diminution du poids moyen versus augmentation du poids moyen avec le désogestrel).

(GRADE A)

Après six cycles, il n'y a pas eu de différence significative au niveau de l'évolution du poids entre la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinylestradiol (20 of 30 µg) et la pilule combinée contenant du désogestrel 150 µg + éthinylestradiol (20 of 30 µg).

(GRADE B)

Après sept cycles, il n'y a pas eu de différence significative au niveau de l'évolution du poids entre la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 150 µg + éthinylestradiol 30 µg et la pilule combinée contenant du gestodène 75 µg + éthinylestradiol 30 µg.

(GRADE A)

Après six cycles, il n'y a pas eu de différence significative au niveau de l'évolution du poids entre la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 50-75-125 µg + éthinylestradiol 30-40-30 µg et la pilule combinée contenant du lévonorgestrel 150 µg + éthinylestradiol 30 µg.

(GRADE A)

En raison de leurs compositions différentes, il est difficile de comparer entre elles les différentes pilules contraceptives orales. De plus, pour la majorité des comparaisons, le nombre des données est limité à une seule étude. Les auteurs de la revue Cochrane ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour déterminer l'effet des différentes pilules contraceptives combinées sur le poids. On a besoin d'études comparatives incluant également un groupe placebo ou un groupe avec contraception non hormonale.

1.1.1.1.9.4. Anneau vaginal versus pilule estroprogestative (Oddsson 2005, Milsom 2006 from Gallo 2011b)

Dans une revue Cochrane de 2011 nous avons identifié 2 études qui ont comparé un anneau vaginal (étonogestrel + éthinylestradiol) avec une pilule contraceptive combinée sur le critère d'évaluation du poids.

Après 13 cycles, la prise de poids a été plus importante avec l'anneau vaginal qu'avec la pilule combinée orale contenant de la drospirénone + éthinylestradiol, mais la différence absolue en termes d'évolution du poids est faible.

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative entre l'anneau vaginal et la pilule contraceptive combinée orale contenant du lévonorgestrel + éthinylestradiol en ce qui concerne le nombre de femmes qui ont rapporté un changement de poids d'au moins 7% après 13 cycles.

(GRADE B)

1.1.1.1.10. Résumé des résultats : Associations estroprogestatives avec drospirénone : effet sur la tension artérielle

Une étude contrôlée par placebo et six études comparatives ont enregistré les valeurs de la tension artérielle dans le cadre de l'utilisation de pilules contraceptives combinées contenant de la drospirénone. Dans l'ensemble, la tension artérielle est mal rapportée: la plupart des études n'ont, en effet, pas repris de chiffres concrets.

L'étude contrôlée par placebo n'a pas trouvé de différence statistiquement significative au niveau du changement de la tension artérielle entre les valeurs de départ et les valeurs à la fin de l'étude. Dans cette étude, la pilule contraceptive combinée contenant 3 mg drospirénone/20 µg éthinylestradiol a été comparée à un placebo (Koltun 2008).

Une pilule contraceptive combinée contenant 3 mg de drospirénone/30 µg éthinylestradiol a été comparée à

- une pilule contraceptive combinée contenant de l'acétate de nomégestrol 2,5 mg et 17β-estradiol 1,5 mg (Westhof 2012, Mansour 2011)

- une pilule contraceptive contenant du désogestrel 150 µg/éthynylestradiol 30 µg (Foidart 2000)
- l'anneau vaginal (Mohamed 2011, Ahrendt 2006).

Aucune différence significative n'a été trouvée en ce qui concerne le critère d'évaluation 'différence de tension artérielle entre les valeurs de départ et les valeurs à la fin de l'étude', les tests statistiques n'ont toutefois pas toujours été rapportés.

Dans une petite étude en mode ouvert, une pilule contraceptive combinée contenant 3 mg de drospirénone/30 µg éthynylestradiol a été comparée à une pilule contraceptive combinée contenant 150 µg de lévonorgestrel/30 µg éthynylestradiol. Une différence significative a été trouvée à la fin de l'étude au niveau aussi bien de la tension systolique que de la tension diastolique. La valeur p n'a toutefois pas été rapportée et il n'a pas pu être clairement établi comment la comparaison a été effectuée (Suthipongse 2004).

De manière générale, comparativement à un placebo ou à une autre pilule contraceptive orale, les pilules contraceptives combinées contenant de la drospirénone n'ont pas d'effet sur la tension artérielle.

(GRADE C)

1.1.1.2. Pilule à base de progestatif seul : minipilule

1.1.1.2.1. Désogestrel 75 µg versus lévonorgestrel 30 µg (Grimes 2010)

Un RCT à double aveugle chez plus de mille femmes en bonne santé qui sont sexuellement actives, a comparé deux sortes de minipilules (ou 'POPs' : progestogen-only pills): désogestrel 75 µg versus lévonorgestrel 30 µg.

L'efficacité contraceptive a été similaire dans les deux groupes. L'étude n'était pas suffisamment puissante pour montrer une différence au niveau du nombre de grossesses.

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception.

(GRADE A)

1.1.1.2.2. Minipilule versus pilule estroprogestative combinée (Sheth 1982)

Dans cette RCT, les femmes ont été randomisées dans 4 bras d'étude ; 1 groupe a reçu une pilule contraceptive combinée contenant 30 µg d'éthinylestradiol + 150 µg de lévonorgestrel ; 1 groupe a reçu la minipilule contenant 30 µg de lévonorgestrel. Les deux autres groupes ont reçu soit une pilule contraceptive combinée, soit une pilule minidosée qui ne sont pas disponibles en Belgique. Nous considérons donc uniquement la comparaison des contraceptifs disponibles sur le marché belge.

Après 1 an et 2 ans, le taux cumulatif de grossesse avec la pilule contraceptive combinée contenant 150 µg de lévonorgestrel + 30 µg d'éthinylestradiol était inférieur à celui avec la pilule minidosée contenant 30 µg de lévonorgestrel. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Un éventuel manque de puissance et un taux d'abandon élevé limitent nos conclusions.

(GRADE C)

Il y avait moins de sorties d'étude pour cause de troubles de saignement avec la pilule contraceptive combinée contenant 150 µg de lévonorgestrel + 30 µg d'éthinylestradiol qu'avec la pilule minidosée contenant 30 µg de lévonorgestrel. Cependant, aucune valeur p n'a été rapportée pour cette comparaison en particulier. La valeur p de la différence entre les 4 bras d'étude était de 0,052.

(GRADE C (très faible))

Le taux de sorties d'étude était fort élevé dans tous les groupes.

1.1.1.3. Piqûre contraceptive à base de progestatif seul

1.1.1.3.1. Dispositif intra-utérin cuivre versus médroxyprogestérone acétate dépôt (ou association estroprogestative) (Feldblum 2005, Stringer 2007 from Hofmeyr 2010)

Il existe peu d'études de bonne qualité qui comparent l'efficacité contraceptive de l'injection contraceptive à celle du stérilet en cuivre.

Les populations des deux études reprises dans une revue Cochrane étaient hétérogènes : l'étude de Feldblum a examiné des femmes en bonne santé, tandis que les participantes de l'étude de Stringer étaient séropositives au VIH. De plus, dans cette dernière étude, le groupe témoin du stérilet en cuivre était mixte : la majorité a reçu l'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA) tandis qu'une autre partie a reçu une pilule combinée. Enfin, il est à noter que le suivi des deux études était particulièrement faible, à savoir respectivement de 32% et 27%.

Le nombre de grossesses était significativement moins élevé dans le groupe des femmes qui utilisaient un stérilet en cuivre que dans le groupe des femmes qui utilisaient l'injection contraceptive comme moyen de contraception.

(GRADE C)

Le nombre de femmes qui ont arrêté leur traitement est différent dans les deux études. Dans l'étude de Feldblum, on observe une différence significative entre les deux groupes en faveur du stérilet en cuivre alors que dans l'étude de Stringer, on a constaté exactement l'inverse : dans cette étude, le nombre de femmes qui ont arrêté leur traitement était significativement moins élevé dans le groupe qui recevait l'injection contraceptive (ou la pilule combinée).

(GRADE C (très faible))

On n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne l'apparition d'une maladie inflammatoire pelvienne entre les groupes de traitement.

(GRADE C)

1.1.1.3.2. Médroxyprogestérone acétate dépôt: administration sous-cutanée versus intramusculaire (Kaunitz 2009)

Dans un RCT en simple aveugle, mené chez 535 femmes âgées de 18 à 35 ans, les participantes ont été orientées aléatoirement à une administration sous-cutanée ou intramusculaire d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA). Cette étude a connu un nombre élevé de retraits («drop-out») dans les deux groupes, ce qui a résulté en un suivi de 42% seulement après 2 ans.

Dans le groupe intramusculaire, une femme a contracté une grossesse mais pas dans le groupe sous-cutané. Cette différence n'a pas été testée d'un point de vue statistique.

(GRADE: NA)

Dans les deux groupes DMPA, le poids corporel moyen a augmenté d'environ 3,5 kg ; cette différence n'a pas été vérifiée non plus d'un point de vue statistique.

(GRADE: NA)

1.1.1.4. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel

Conclusions de l'auteur (toutes comparaisons) : Des preuves laissent entendre qu'il n'existe aucune différence dans les taux de grossesse entre le DIU-lévonorgestrel-20 et le DIU > 250 mm². Le DIU-lévonorgestrel-20 prévient plus efficacement les grossesses intra- et extra-utérines que le DIU ≤ 250 mm².

Les taux de continuité pour les DIU-lévonorgestrel-20 et les DIU non hormonaux sont similaires. L'aménorrhée constitue la principale raison pour l'abandon de DIU-lévonorgestrel-20.

1.1.1.4.1. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu > 250 mm²) (Sivin 1994, Baveja 1989 from French 2004)

Ces 2 études reprises dans une revue Cochrane ont comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et un stérilet en cuivre (>250 mm²). Ces études ont inclus un nombre suffisant de patientes mais sont de qualité moyenne. Ces deux études font une différence au niveau de la grossesse entre un échec attribuable au traitement et un échec attribuable à l'utilisatrice du stérilet.

Aucune différence n'a été montrée entre les deux stérilets au niveau du nombre de grossesses.
(GRADE B)

Les femmes qui ont un stérilet hormonal ont un risque d'aménorrhée plus élevé. Le risk ratio augmente également avec le temps: 2,35 après 3 mois et 11,08 après 3 ans.
(GRADE B)

Une étude a pu montrer qu'après 5 ans que dans le groupe du stérilet hormonal un nombre significativement moins élevé de femmes avaient arrêté la contraception.
(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative sur l'incidence de l'infection pelvienne entre les groupes de traitement.
(GRADE B)

1.1.1.4.2. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu ≤ 250 mm²) (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2004)

Ces trois études reprises dans une revue Cochrane ont comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et un stérilet en cuivre (<250 mm²). Dans deux études (Andersson 1994 et Luukkainen 1986) le stérilet en cuivre utilisé était le Nova-T et dans une autre étude (Baveja 1989) 3 stérilets en cuivre différents ont été utilisés: CuT 380Ag, CuT 220C ou CuT 200B. Les études ont inclus au total plus de 5.000 patientes mais elles sont de faible qualité.

Dans 2 des 3 études (a et b), les femmes qui avaient un stérilet hormonal avaient un risque moins élevé de grossesse que les femmes qui avaient un stérilet en cuivre (<250 mm²).
(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception en raison d'effets indésirables.
(GRADE B)

Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été notée au niveau de l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne.
(GRADE B)

1.1.1.4.3. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus pilules estroprogestatives (Suhonen 2004 from French 2004)

Cette étude reprise dans une revue Cochrane a comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et des contraceptifs oraux combinés.

Aucune grossesse n'a été constatée dans aucun des deux groupes. Aucun test statistique n'a été effectué.
(GRADE: NA)

Aucune différence significative n'est apparue au niveau du nombre de patientes qui ont arrêté la contraception.
(GRADE B)

Les femmes qui avaient un stérilet hormonal avaient un risque plus élevé d'aménorrhée et de tension mammaire.

(GRADE B)

1.1.1.5. Implant à base de progestatif seul

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

1.1.1.6. Début immédiat versus début lors de la menstruation suivante

Nous avons trouvé peu de preuves que le démarrage immédiat de la contraception hormonale réduit les grossesses non désirées ou améliore la compliance. Toutefois, le taux de grossesse était plus faible avec un démarrage immédiat du DMPA par rapport à une autre méthode. D'autres études sont nécessaires au sujet du démarrage immédiat par rapport à un démarrage conventionnel du même contraceptif hormonal.

1.1.1.6.1. Pilules estroprogestatives combinées (Westhoff 2007 from Lopez 2008)

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane, un vaste RCT impliquant des jeunes femmes et comparant l'instauration immédiate d'une pilule combinée à la méthode conventionnelle qui consiste à ce que la femme commence à prendre la pilule au premier jour des règles suivantes.

Il n'y avait pas de différence significative du point de vue de la survenue des grossesses entre les deux groupes, ni dans le sous-groupe des moins de 18 ans.

(GRADE C)

Le nombre d'effets indésirables graves n'était pas significativement différent entre les deux méthodes de traitement.

(GRADE C)

1.1.1.6.2. Acétate de médroxyprogestérone dépôt IM (Rickert 2007 from Lopez 2008)

Une revue Cochrane a inclus un RCT impliquant des jeunes femmes et comparant l'instauration immédiate d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA) à la méthode de transition qui consiste à administrer à la femme une autre forme de contraception avant la première injection de DMPA au premier jour des règles suivantes.

Dans le groupe des femmes qui ont immédiatement débuté par le traitement à base de DMPA, le nombre de survenues de grossesses était significativement inférieur à celui observé dans le groupe des femmes qui devaient attendre leur première injection (OR=0,36).

(GRADE C)

Le nombre de femmes qui ont arrêté leur traitement ne différait pas significativement entre les deux schémas de traitement.

(GRADE B)

Un nombre significativement plus élevé de femmes étaient très satisfaites de leur méthode de traitement dans le groupe qui avait immédiatement débuté par les injections de DMPA en comparaison avec le groupe dans lequel une autre méthode avait été utilisée en attendant leur première injection de DMPA (OR de presque 2,0).

(GRADE B)

Des effets indésirables n'ont été rapportés dans aucun des groupes de traitement.

1.1.2. Avis de l'expert

1.1.2.1. Contraceptif hormonal combiné

S'ils sont correctement utilisés, les contraceptifs hormonaux présentent tous une excellente efficacité pratique. La plupart des études n'impliquent qu'un nombre trop réduit de patientes pour constater des différences significatives dans l'Indice de Pearl. Dans la pratique, leur efficacité contraceptive diminue considérablement au fur et à mesure que la femme se trouve elle-même confrontée à la responsabilité de devoir prendre correctement les contraceptifs et que les doses d'estrogène et de progestatif diminuent, par exemple en raison d'une pilule oubliée. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

1.1.2.2. Formes particulières de contraceptifs hormonaux combinés

1.1.2.2.1. Contraceptifs hormonaux biphasiques et triphasiques

On prétend parfois que les préparations phasiques imitent mieux le cycle menstruel, mais c'est une illusion. Tous les contraceptifs hormonaux combinés bloquent l'ovulation et le développement cyclique normal de l'endomètre. La dose totale de progestatif par cycle est moins importante que celle contenue dans les pilules monophasiques combinées, et ils sont donc davantage considérés comme plus estrogéniques. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.1.2.2.2. La pilule combinée à l'estrogène naturel

Les dernières années, deux contraceptifs hormonaux à base d'estrogène naturel ont fait leur entrée sur le marché. Ils contiennent de l'estradiol plutôt que de l'éthinylestradiol. Le premier est une préparation séquentielle (quadriphasique) à base de diénogest (comme progestatif) et de valérate d'estradiol à dose variable. Le second, quant à lui, est une pilule monophasique contenant de l'acétate de nomégestrol (comme progestatif) et de l'estradiol micronisé. Le choix s'est porté sur l'estradiol parce qu'il présente moins d'affinités avec les cellules du foie, et qu'il devrait avoir moins d'effets sur les facteurs de coagulation et sur le profil lipidique. Par ailleurs, cette conclusion est également apparue dans toutes les études ayant comparé le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol (Gaussem 2011). On parle bien sûr ici de critères d'évaluation intermédiaires, mais nous manquons encore de recherches épidémiologiques à grande échelle pour déterminer si ces observations sont cliniquement pertinentes. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.1.2.2.3. Voies d'administrations non orales

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent aussi être administrés via un patch ou un anneau vaginal. L'avantage théorique de cette méthode est qu'elle évite de passer par le foie, mais elle n'a manifestement pas d'influence sur les paramètres biologiques pertinents.

Leur efficacité contraceptive est comparable à celle des contraceptifs hormonaux oraux. Le choix de la voie d'administration du contraceptif relève surtout des préférences de la patiente. La plupart d'entre elles trouvent le patch disgracieux et l'expérience a montré qu'il pouvait facilement se décoller de la peau, par exemple à cause de la sueur. Quant à l'anneau vaginal à l'étonogestrel + éthinylestradiol, un petit pourcentage de femmes considère les manipulations vaginales induites par ce contraceptif comme un désagrément. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

1.1.2.2.4. Contraceptifs hormonaux combinés en prise continue

Que la pilule reproduise encore un cycle de 28 jours est un non-sens physiologique, mais il est historiquement compréhensible parce qu'il renforce son acceptabilité auprès du public. Aujourd'hui encore, de nombreuses femmes sont réticentes à l'idée de prendre la pilule en continu sur de plus longues périodes (pendant deux, trois cycles ou plus longtemps). La prise en continu présente toutefois plusieurs avantages : la quantité totale de sang perdu est moins importante qu'en cas de saignements mensuels et les désagréments prémenstruels sont moindres. Par ailleurs, l'efficacité cli-

nique est par définition meilleure puisqu'on évite les sept jours sans pilule, qui constituent normalement une période de danger en cas d'oubli de pilule. (Halpern 2011)

1.1.2.3. Contraception hormonale progestative pure

Comme les contraceptifs hormonaux combinés, les progestatifs possèdent une triple action contraceptive : ils bloquent l'ovulation, ils épaississent la glaire cervicale (et empêchent ainsi le passage des spermatozoïdes) et ils réduisent l'épaisseur de l'endomètre (le rendant impropre à la nidation).

Les progestatifs peuvent être administrés sous forme orale (pilule à base de progestatif seul ou POP), sous forme d'injection ou en implant. Ils sont souvent choisis en cas de contre-indication aux estrogènes. Dans la plupart des cas, les progestatifs impliquent une aménorrhée, mais des saignements intermenstruels peuvent parfois survenir. La prise de progestatifs par voie non orale est principalement indiquée pour les femmes qui ont du mal à ingérer une pilule tous les jours, pour une raison ou une autre. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.1.2.4. DIU hormonal

L'action contraceptive du DIU hormonal consiste essentiellement en son effet sur l'endomètre, qui devient hostile à la nidation de l'embryon. (Note du jury: Suite à la remarque d'un expert, le jury veut, en plus, attirer l'attention sur le fait que l'action contraceptive est surtout due à la glaire cervicale qui devient épaisse et qui empêche le passage des spermatozoïdes.) L'observance thérapeutique ne pose aucun problème pour ce type de contraception. Par conséquent, l'efficacité clinique des DIU hormonaux et des DIU au cuivre est supérieure à celle des contraceptifs hormonaux oraux.

Le DIU hormonal possède en outre l'avantage majeur d'incarner la méthode idéale pour gérer les problèmes menstruels comme les règles abondantes ou la dysménorrhée.

Cette solution est particulièrement appréciée des femmes âgées de plus de 35 ans parce que les risques de problèmes utérins augmentent avec l'âge. Contrairement au DIU au cuivre, le DIU hormonal n'est pas indiqué en cas de contraception d'urgence. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.1.3. Conclusion du jury

L'efficacité théorique des différentes associations estroprogestatives est très élevée. Cette efficacité est liée à la composante progestative. Le composant estrogénique contrôle le cycle et les effets secondaires des progestatifs. Les nombreuses études produites (de qualité faible) comparent les différents contraceptifs hormonaux (molécules et mode d'administration) en termes d'efficacité et d'effets secondaires mineurs.

Il n'y a pas de différence significative entre les différentes méthodes en termes d'efficacité théorique.

Plusieurs experts expriment le regret de l'absence d'études récentes et de hautes qualités.

L'efficacité pratique est largement dépendante de l'observance thérapeutique, des interactions médicamenteuses et du managing des oublis.

L'observance thérapeutique implique une écoute personnalisée de chaque femme, un counseling suffisamment long, une utilisation simple, une motivation, un accès aisé, un suivi thérapeutique.

Si des écarts sont observés dans la compliance, les contraceptions de longue durée peuvent être préférées.

La composition des contraceptions hormonales est
soit :

Estroprogestatif combiné (mono, bi, tri, quadri phasique), administrable per os, transcutané, intravaginal, contenant

- Composant estrogénique : soit éthinylestradiol (puissant estrogène de synthèse) soit estradiol (valérate et estradiol naturel)
- Composante progestéronique :
 - 1^e génération : noréthistérone
 - 2^e génération : lévonorgestrel
norgestimate (hybride 2^e 3^e)
 - 3^e génération : gestodène
désogestrel (étonogestrel)
 - 4^e génération : drospirénone
acétate de cyprotérone
diénogest
nomégestrol
acétate de chlormadinone

soit :

Progestatif seul :

- Lévonorgestrel per os ou DIU-lévonorgestrel
- Désogestrel (per os)
- Médroxyprogestérone (IM ou SC)
- Etonogestrel (implant)

Sur le plan de l'efficacité théorique, le jury note que les experts et la littérature consultée ne recommandent pas l'un ou l'autre contraceptif (GRADE C).

1.2. Pour les différents moyens contraceptifs hormonaux, quels sont leurs effets indésirables respectifs, de pertinence clinique pour un choix préférentiel (NB hors domaines spécifiques abordés par après) ?

1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Sources : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas

1.2.1.1. Effets indésirables des associations estroprogestatives à usage contraceptif

1.2.1.1.1. Toutes les associations estroprogestatives

Attribués surtout à l'estrogène :

- Nausées et vomissements
- Céphalées, irritabilité, fatigue
- Spotting
- Œdème, congestion douloureuse des seins
- Douleurs abdominales
- Congestion des varices

Autres effets indésirables des estrogènes :

- Rétention hydrosodée avec prise de poids
- Complications thromboemboliques (p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Augmentation de la lithogénicité de la bile avec incidence accrue d'affections de la vésicule biliaire
- Augmentation du volume des fibromes
- Dysménorrhée et syndrome prémenstruel
- Vertiges
- Éruptions cutanées
- Modifications de la libido
- Hyperplasie de l'endomètre

Attribués surtout au progestatif :

- Humeur dépressive
- Dyspareunie, diminution de la libido
- Prise de poids
- Acné
- Hypoménorrhée

Autres

- Cholestase et ictère (surtout chez les femmes ayant déjà présenté antérieurement un ictère ou un prurit gravidique)
- Tumeurs bénignes du foie (rares mais parfois dangereuses en raison de leur vascularisation importante avec risque d'hémorragie péritonéale)
- Réduction de la tolérance glucidique, habituellement sans signification clinique
- Effet sur les lipides plasmatiques (différent selon le produit utilisé, la dose et la voie d'administration ; la signification clinique n'est pas claire)
- Perturbation de certains tests évaluant la fonction thyroïdienne et la fonction corticosurrénalienne
- Élévation réversible de la tension artérielle
- Aménorrhée de plus de 6 mois après l'arrêt des contraceptifs (plus fréquente en cas d'irrégularités préalables du cycle)
- Légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ; cette augmentation du risque dépend de la dose (surtout de l'estrogène), de l'âge (surtout > 35 ans), de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire et du tabagisme ; il n'est pas prouvé que le risque d'infarctus du myocarde soit plus faible avec les contraceptifs de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène comme progestatif)
- Augmentation du risque de thrombophlébite (et d'embolie pulmonaire) ; ce risque augmente avec l'âge, l'obésité, la présence de varices profondes et d'antécédents personnels ou familiaux de thromboembolie. Il est généralement admis que ce risque est accru en présence d'une teneur élevée en estrogènes. Le risque de thromboembolie veineuse est plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération et les contraceptifs à base de drospirénone par rapport aux contraceptifs de deuxième génération
- Suspicion d'une légère augmentation du risque de carcinome mammaire (surtout chez les femmes de moins de 35 ans)
- Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison avec arrêt de la croissance chez l'enfant

1.2.1.1.2. Préparations combinées à base de drospirénone

Effets indésirables fréquents (fréquence supérieure à 1 à 10 %) : humeur dépressive, céphalées, migraine, nausées, saignements intercurrents, douleurs mammaires, leucorrhées et moniliase vaginale.

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des utilisatrices de préparations combinées : thromboembolies artérielles et veineuses, hypertension, tumeurs hépatiques et chloasma.

Apparition ou aggravation d'affections dont le lien avec l'utilisation de COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique et ictère cholestatique.

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angio-œdème.

Une hyperkaliémie due à l'activité anti-minéralocorticoïde a été signalée.

1.2.1.1.3. Préparations combinées à base d'estradiol

Acétate de nomégestrol + estradiol

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus d'une utilisatrice sur 10) sont l'acné et les modifications du cycle menstruel (à savoir l'absence de règles ou des règles irrégulières). Autres effets indésirables fréquents : diminution de la libido, dépression, fluctuations de l'humeur, céphalées, migraines, nausées, douleurs abdominales, douleurs mammaires et prise de poids. (Source : EMA, résumé EPAR pour la pilule monophasique contenant de l'acétate de nomégestrol (comme progestatif) et de l'estradiol micronisé)

DiénoGEST + estradiol préparation séquentielle

Les effets indésirables suivants ont été associés à cette préparation.

Effets indésirables fréquents (de 1 à 10 utilisatrices sur 100) : céphalées et douleurs abdominales, nausées, acné, pertes de sang irrégulières, douleurs mammaires, dysménorrhée et prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents (de 1 à 10 utilisatrices sur 1.000) : mycoses vaginales, augmentation de l'appétit, dépression, troubles émotionnels, insomnies, diminution de la libido, fluctuations de l'humeur, vertiges, migraines, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, diarrhée et vomissements, élévation des enzymes hépatiques, alopecie, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, crampes musculaires, ménorragies, mastodynie, dysplasie cervicale, nodules fibro-kystiques du sein, kystes ovariens, syndrome prémenstruel, myomes utérins, dyspareunie, fatigue, irritabilité et œdèmes.

1.2.1.1.4. Estroprogestatifs transdermiques

Thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), surtout au cours de la première année d'utilisation, et thrombose artérielle parfois fatale. Surtout au cours des premiers mois de l'utilisation : saignements vaginaux irréguliers. Sensibilité ou douleurs dans les seins, galactorrhée. Céphalées, migraines, modification de la libido, humeur dépressive. Nausées et vomissements. Modifications des pertes vaginales. Affections de la peau telles qu'éruption cutanée, érythème noueux ou multiforme et photosensibilisation. Intolérance aux lentilles de contact. Rétention hydrique, modifications du poids et réactions d'hypersensibilité. Saignements irréguliers ('spotting' et saignements intercurrents) et aménorrhée, surtout si la dose d'estrogène est plus faible. Une aggravation de la maladie de Crohn et des manifestations cliniques du syndrome de Dubin-Johnson et du syndrome de Rotor a été signalée en cours d'utilisation. Chloasma occasionnel (irréversible), surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Modification des taux sériques des lipides, incluant une hypertriglycémie (occasionnellement persistante). Également fréquents (1 à 10 %) : réactions à l'endroit de l'application telles que prurit, érythème, parfois réactions telles que décoloration et hypersensibilité.

1.2.1.1.5. Estroprogestatifs vaginaux

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10%) : céphalées, migraines, dépression, labilité émotionnelle, diminution de la libido. Douleurs dans le bas-ventre, nausées, prise de poids. Douleurs mammaires, problèmes liés à l'anneau (p.ex. expulsion, problèmes lors des rapports sexuels et sensation de corps étranger), dysménorrhée, leucorrhées, sensation d'inconfort dans le vagin, vaginite. Acné. Effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1%) : prurit génital, éruption cutanée. Diarrhée, vomissements. Cystite, infections urinaires. Cervicite, fibroadénose du sein. Ballonnement abdominal, douleurs dans le dos, fatigue.

1.2.1.1.6. Cyprotérone + éthinylestradiol

Principaux effets indésirables : adynamie, humeur dépressive, diminution de la libido, céphalées, bouffées de chaleur, toxicité hépatique et accidents thromboemboliques.

Surtout au cours des premiers mois de l'utilisation : saignements vaginaux irréguliers (spotting et saignements intercurrents). Sensibilité des seins ou douleurs au niveau des seins, galactorrhée. Migraines, nausées et vomissements. Modifications des pertes vaginales. Affections de la peau, telles qu'éruption cutanée, érythème noueux ou multiforme et photosensibilité. Chloasma occasionnel, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Rétention hydrique, modifications du poids et réactions d'hypersensibilité. Une aggravation de la maladie de Crohn et des manifestations cliniques du syndrome de Dubin-Johnson et du syndrome de Rotor a été signalée en cours d'utilisation.

1.2.1.2. Effets indésirables des progestatifs à usage contraceptif

1.2.1.2.1. Minipilule (POP)

- Troubles du métabolisme des lipides et des hydrates de carbone
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Diminution de la libido
- Céphalées, fatigue, tendance dépressive
- Œdème, prise de poids
- Ictère cholestatique et urticaire (rarement)
- Acné, séborrhée, alopecie et hirsutisme avec les dérivés à action androgénique

1.2.1.2.2. Injection contraceptive

L'injection de médroxyprogestérone pour inhiber les menstruations entraîne fréquemment des pertes de sang irrégulières (spotting) au cours du traitement, ainsi qu'une aménorrhée plus ou moins prolongée après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables très fréquents (> 10%) : modification du poids corporel.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10%) : anorgasmie, dépression, troubles émotionnels, diminution de la libido, fluctuations de l'humeur, irritabilité, céphalées, douleurs abdominales, acné, aménorrhée, mastodynie et méno-métrorragies.

Effet contraceptif prolongé. Le délai médian de conception pour les femmes qui procréent est de dix mois (4-31 mois) après la dernière injection.

1.2.1.2.3. Implant

Lors de l'utilisation de l'implant d'étonogestrel, il est probable que les femmes observent des changements menstruels de nature imprévisible. Il s'agit de l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins ou plus fréquents ou continus) et des changements de l'abondance des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. On a rapporté une aménorrhée chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres femmes (1 femme sur 5), on a rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Occasionnellement, des saignements plus abondants ont été rapportés. Lors des essais cliniques, les changements du profil de saignements étaient le motif le plus fréquent d'arrêt du traitement (environ 11%). Chez beaucoup de femmes, le profil de saignements observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignements.

Effets indésirables très fréquents (> 1/10) : infections vaginales, céphalées, acné, sensibilité ou douleurs mammaires et prise de poids.

1.2.1.2.4. DIU hormonal

Les effets indésirables surviennent notamment au cours des premiers mois suivant l'insertion et diminuent par la suite.

Effets indésirables très fréquents (> 10%) : saignements utérins/vaginaux ('spotting'), chez 20% des utilisatrices, oligoménorrhée et aménorrhée, kystes ovariens bénins.

Effets indésirables fréquents (1 à 10%) : douleurs abdominales, nausées, prise de poids. Humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido, céphalées. Acné. Douleurs dans le dos, douleurs pelviennes, dysménorrhée, pertes vaginales, vulvo-vaginite, sensibilité et douleurs dans les seins, expulsion du DIU.

Effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1%) : fluctuations de l'humeur, migraines, sensation de ballonnement. Alopécie, hirsutisme, prurit, eczéma. Infection pelvienne, endométrite, cervicite ou frottis normal, classe II. Œdèmes.

Effets indésirables rares (0,01 à 0,1%) : éruption cutanée, urticaire, perforation de l'utérus (généralement lors de l'insertion) pouvant provoquer une réaction inflammatoire. Des polypes endométriaux de dimensions microscopiques et une dysplasie du col ont été rapportés. Occasionnellement, il peut se produire lors de l'insertion ou du retrait du DIU, une perte de conscience de courte durée ou un ralentissement de la fréquence cardiaque et chez les patientes épileptiques, une crise d'épilepsie focale.

1.2.1.3. Effets indésirables de la contraception d'urgence (morning-after pill)

1.2.1.3.1. Lévonorgestrel

Effets indésirables très fréquents (> 10%) : vertiges, céphalées, nausées, douleurs abdominales basses, tension mammaire, retard de menstruations ou menstruations abondantes et fatigue.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10%) : diarrhée et vomissements.

Les effets indésirables disparaissent habituellement dans les 48 heures après la prise. Jusqu'à 30% des patientes ont fait part de spotting et de pertes de sang irrégulières, qui peuvent durer jusqu'aux menstruations suivantes.

1.2.1.3.2. Ulipristal

Principaux effets indésirables : douleurs abdominales et troubles menstruels. Effets indésirables fréquents (> 1/100 à < 1/10) : céphalées, vertiges, troubles de l'humeur, nausées, vomissements, myalgies, douleurs dans le dos, sensibilité mammaire et fatigue. En raison de son affinité pour les récepteurs des corticostéroïdes, l'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un corticostéroïde oral. L'efficacité de l'ulipristal peut diminuer en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

1.2.2. Avis de l'expert

Les effets secondaires peuvent être induit par les effets de l'estrogène (par exemple des nausées ou des douleurs mammaires) ou du progestatif (par exemple une acné, une prise de poids ou des sautes d'humeur). Les progestatifs possèdent un spectre large et variable d'effets qui sont fonction de leur action directe ou indirecte estrogénique, anti-estrogénique, androgénique, anti-androgénique ou progestative. Les progestatifs de troisième génération (parmi lesquels le gestodène, le désogestrel et la drospirénone) renforcent l'action de l'estrogène alors que le lévonorgestrel (un progestatif de deuxième génération) a l'effet inverse. Dans la pratique, on se fonde souvent sur la nature des effets

secondaires et sur l'association présumée avec la composition hormonale pour orienter les patientes vers un autre moyen de contraception hormonal.

1.2.2.1. Saignements intermenstruels

Les saignements intermenstruels sont très fréquents durant les premiers mois de la prise de pilule. Ils ne présentent aucun danger, mais peuvent générer de la confusion chez la patiente, qui se demande si elle respecte bien les consignes relatives à la prise de la pilule. Si les pertes de sang persistent, on pourra orienter la patiente vers une pilule à caractère plus estrogénique. Par manque de données probantes, il n'est toutefois pas complètement illogique de se tourner vers une pilule de troisième génération, ou une pilule triphasique. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.2.2.2. Nausée

Cet effet indésirable se base sur le même mécanisme que les nausées pendant la grossesse et est attribué à l'influence de l'estrogène. Il est donc conseillé d'adopter une pilule à caractère plus progestatif dans ces cas-là. (Halpern 2011)

1.2.2.3. Sensation de ballonnement

Là encore, cette sensation est due aux effets de l'estrogène. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.2.4. Baisse de libido

La libido est influencée par plusieurs facteurs, et l'effet des hormones sur la libido féminine est limité. Parmi les femmes qui prennent la pilule, certaines expérimentent cependant une hausse de libido, alors que d'autres la voient baisser. Si la baisse de libido est malgré tout due à un effet hormonal, il faudra éviter les pilules ayant un effet anti-androgène. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.2.5. Prise de poids

Pour la plupart des femmes, la prise de poids est source de frustration. Elle est attribuée, parfois à tort, à la pilule. Une récente étude Cochrane a montré que les preuves étaient insuffisantes pour attribuer la prise de poids aux effets des différentes pilules combinées. Etant donné que les femmes prennent du poids avec l'âge, il faudrait mettre en place des études comparatives qui envisageraient un groupe recevant un placebo ou une forme non-hormonale de contraceptifs. (Gallo 2011b)

1.2.2.6. Variations d'humeur

S'il existe un lien avec la pilule, il faut l'attribuer à l'effet du progestatif. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.3. Conclusion du jury

Le jury rejoint l'avis de l'expert, qui explique que les effets secondaires peuvent être induit par les effets de l'estrogène (par exemple des nausées ou des douleurs mammaires) ou du progestatif (par exemple une acné, une prise de poids ou des sautes d'humeur). Les progestatifs possèdent un spectre large et variable d'effets qui sont fonction de leur action directe ou indirecte estrogénique, anti-estrogénique, androgénique, anti-androgénique ou progestative. Les progestatifs de troisième génération (parmi lesquels le gestodène, le désogestrel et la drospirénone) renforcent l'action de l'estrogène alors que le lévonorgestrel (un progestatif de deuxième génération) a l'effet inverse. Dans la pratique, on se fonde souvent sur la nature des effets secondaires et sur l'association présumée avec la composition hormonale pour orienter les patientes vers un autre moyen de contraception hormonal.

Le jury trouve intéressant de reprendre le tableau qui résume les principaux effets secondaires mineurs des contraceptifs hormonaux en fonction de leur composant.

Tableau 7. Principaux effets secondaires des contraceptifs hormonaux en fonction de leur composant

Estrogène	Progestérone
Saignements irréguliers	Acné
Nausée	Changements/prise de poids
Sensation de ballonnement	Variations d'humeur
Céphalées	Baisse de libido
Tension mammaire	

Source: Verhaeghe V. 2013

Selon la littérature et l'avis des experts, les effets secondaires mineurs peuvent être traités de la façon suivante :

Prise de poids : Selon l'expert consulté, pour la plupart des femmes, la prise de poids est source de frustration. Elle est attribuée, parfois à tort, à la pilule. En pratique, c'est un élément important à prendre en considération, parce que c'est une cause fréquente d'interruption.

Selon la littérature, le progestatif est responsable de rétention hydrosodée avec prise de poids. Une récente étude Cochrane a montré que les preuves étaient insuffisantes pour attribuer la prise de poids aux effets des différentes pilules combinées.

Néanmoins, une prise de poids significative existe avec les injections dépôt de médorogestérone acétate (MDPA) et l'implant à l'étonogestrel.

Une pilule, contenant moins de progestatifs, semble indiquée.

Saignements (ménorragie, spotting) : Les saignements inter menstruels sont très fréquents durant les premiers mois de la prise de pilule. Ils ne présentent aucun danger, mais peuvent générer de la confusion chez la patiente, qui se demande si elle respecte bien les consignes relatives à la prise de la pilule. Si les pertes de sang persistent, on pourra – sachant qu'elles sont plus fréquentes avec les pilules contenant moins d'estrogènes - orienter la patiente vers une pilule à caractère plus estrogénique. Par manque de données probantes, il n'est toutefois pas complètement illogique de se tourner vers une pilule de troisième génération, ou une pilule triphasique.

Nausée et vomissement : Les nausées sont rarement cause d'arrêt de la COC, en cas de vomissement. Cet effet indésirable se base sur le même mécanisme que les nausées pendant la grossesse et est attribué à l'influence de l'estrogène. Il est donc conseillé – surtout en cas de vomissements - d'adopter une pilule ayant un caractère moins estrogénique et plus progestatif dans ces cas-là.

Changement d'humeur : De nombreux facteurs influencent l'humeur.

Si la pilule est en cause, cet effet secondaire est dû à la composante progestéronique, on peut envisager un changement vers une pilule plus estrogénique.

Libido : La libido est influencée par plusieurs facteurs, et l'effet des hormones sur la libido féminine est limité. Parmi les femmes qui prennent la pilule, certaines expérimentent cependant une hausse de libido, alors que d'autres la voient baisser. Si la baisse de libido est malgré tout due à un effet hormonal, il faudra, selon l'expert, éviter les pilules ayant un effet anti-androgène.

A la page suivante, dans le tableau 8, le jury a repris les propriétés des différents progestatifs.

Tableau 8. Propriétés des progestatifs

Progestatif	Anti-estrogène	Estrogène	Androgène	Anti-androgène	Glucocorticoïde	Anti-minéralocorticoïde
Chlormadinone acétate	+	-	-	+	+	-
Cyprotérone acétate	+	-	-	++	+	-
DiénoGEST	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirénone	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodène	+	-	+	-	+	+
Lévonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Médroxyprogestérone acétate	+	-	+/-	-	+	-
Nomégestrol acétate	+	-	-	+/-	-	-
Noréthistérone	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progestérone	+	-	-	+/-	+	+

Source : Verhaeghe V. 2013

Sur la prise en charge des effets secondaires mineurs le niveau de preuve est GRADE C.

2. La contraception hormonale en fonction de différentes plaintes, affections gynécologiques et/ou effets positifs souhaités

Question 2

Quelles sont les indications connexes (hors contraception) des différents moyens contraceptifs hormonaux et existe-t-il une différence entre eux (+ un choix préférentiel) pour :

- le contrôle du cycle ?
- la dysménorrhée ?
- les ménorragies ?
- l'acné ?
- les kystes ovariens (fonctionnels) ?
- le syndrome prémenstruel ?
- la fibromyomatose ?
- l'endométriose ?
- la mastodynie ?

Au préalable, le jury souhaite citer le commentaire de l'expert à propos de l'analyse en général de la littérature :

Du point de vue des « indications spécifiques », les analyses et l'études de la littérature fournies (p. 265-319) traitent seulement des contraceptifs hormonaux oraux combinés (COC). Elles ne prennent en compte ni les contraceptifs uniquement progestatifs, ni les contraceptifs hormonaux combinés non oraux (anneau vaginal, patch transdermique), ni les contraceptifs uniquement progestatifs non oraux (stérilet hormonal, contraceptif injectable, implant contraceptif subcutané). Ces moyens contraceptifs hormonaux ont toutefois été traités dans le document (p. 155-173 et p. 217 – 263), mais pas du point de vue des questions qui viennent d'être formulées. En d'autres termes, cela signifie qu'il n'existe vraisemblablement pas d'étude qui compare les types de contraceptifs hormonaux autres que les COC les uns par rapport aux autres du point de vue des avantages et des préférences des indications spécifiques. Or, une comparaison de ce type pourrait s'avérer utile, étant donné que pour certains types de contraceptifs hormonaux non-COC, on peut partir du principe que la dose totale d'œstrogène administrée est considérablement moins importante que pour un COC à l'efficacité contraceptive comparable.

2.1. Contrôle du cycle

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Un guide de pratique (FSRH 2012 Combined) dit que les COC réduisent habituellement les saignements menstruels. Quatre guidelines informent les femmes prenant des pilules uniquement progestatives que leur profil de saignement pourrait subir des modifications : des saignements rares, fréquents ou prolongés. Les pertes (spotting) sont courantes en cas d'injection uniquement progestative, mais la plupart des femmes développent une aménorrhée pendant la première année d'utilisation. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+)

2.1.1.2. Que disent les études ?

Monophasic gestodene 75 µg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Lawrie 2011)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du lévonorgestrel. Concernant le contrôle du cycle, moins de saignements intermenstruels ont été observés avec les pilules contenant du gestodène.

(GRADE B à A)

2.1.2. Avis de l'expert

Ce qu'on entend par contraception hormonale et contrôle du cycle n'est pas clairement défini. Il peut s'agir de la place de la contraception hormonale dans la restauration de la régularité des saignements menstruels ou de la régularité des saignements menstruels chez les femmes sous contraception hormonale. Dans le premier cas, tous les COC sont éligibles à cette fin. S'agissant du second cas, il est abordé dans le cadre de la première question.

2.1.3. Conclusion du jury

Le jury note une imprécision sur la notion de contrôle du cycle.

En cas de cycles spontanés irréguliers, l'administration d'une pilule estroprogestative induira une régularisation des saignements.

L'administration est possible dès la ménarche.

(GRADE B, recommandation faible)

2.2. Dysménorrhée

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Six guides de pratique (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young et FSRH 2010 40+) ne sont pas concluants sur le moyen de contraception à adopter en cas de règles douloureuses ou abondantes. La contraception hormonale combinée ou uniquement progestative peut résoudre ces problèmes.

2.2.1.2. Que disent les études ?

2.2.1.2.1. Dysménorrhée. Pilule estroprogestative versus placebo

Aucune étude ne répondait aux critères d'inclusions.

2.2.1.2.2. Dysménorrhée. Pilules estroprogestatives versus autres pilules estroprogestatives (Endrikat 1999; Serfaty 1998; Winkler 2004 from Wong 2009)

Deux RCTs en ouverts, datant de la fin des années '90, ont comparé l'effet d'une pilule combinée à base de gestodène à celui d'une pilule combinée à base de désogestrel chez des femmes souffrant de dysménorrhée. La qualité de ces études est faible surtout en raison du nombre élevé de retraits et de l'absence d'une analyse en intention de traiter. De plus, ces études ont également inclus des participantes qui ne présentaient pas de dysménorrhée et il n'était pas toujours fait mention du nombre de femmes que cela concernait.

On n'a pas pu démontrer de différence significative au niveau du soulagement de la douleur entre ces deux pilules combinées.

(GRADE C)

Les effets indésirables n'ont pas été rapportés mais le nombre d'arrêts du traitement n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

(GRADE C)

Une RCT en ouvert a comparé une pilule combinée à base de désogestrel (Winkler 2004) à une pilule combinée à base de lévonorgestrel. Un sous-groupe de 349 femmes présentait une dysménorrhée. Dans cette étude, le nombre de sorties d'étude (« drop-out ») était élevé et le drop-out n'a pas été rapporté dans ce sous-groupe. Ceci limite la fiabilité des résultats.

Dans le sous-groupe des femmes qui présentaient une dysménorrhée, on a constaté une amélioration significativement plus importante de la douleur avec la pilule combinée à base de désogestrel qu'avec la pilule combinée à base de lévonorgestrel. Le nombre de sorties d'étude était moins élevé avec la pilule combinée à base de désogestrel.

(GRADE C)

2.2.2. Avis de l'expert

Bien qu'il n'existe aucune étude contrôlée avec placebo sur les effets de la contraception hormonale sur la dysménorrhée, il est généralement admis que toutes les formes de contraception hormonale (DIU hormonal compris) réduisent les douleurs menstruelles. Cette conclusion découle des études observationnelles, de l'expérience clinique et elle cadre avec la physiopathologie de la dysménorrhée idiopathique (en principe, primaire). Par définition, les contraceptifs hormonaux continus s'avèrent les plus efficaces.

2.2.3. Conclusion du jury

La dysménorrhée peut être très invalidante, une contraception en continu (POP ou CHC) ou en discontinu (21+7, 24+4) peut diminuer les inconvénients de ce symptôme.

Chez les jeunes et en cas d'échec des traitements symptomatiques, l'administration d'une pilule estroprogestative dès la ménarche est possible. (Faible recommandation)

2.3. Ménorragies (heavy menstrual bleeding)

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Six guides de pratique (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young et FSRH 2010 40+) ne sont pas concluants sur le moyen de contraception à adopter en cas de règles douloureuses ou abondantes. La contraception hormonale combinée ou uniquement progestative peut résoudre ces problèmes.

2.3.1.2. Que disent les études ?

2.3.1.2.1. Pilule estroprogestative versus placebo (Fraser 2011, Jensen 2011)

Deux études contrôlées contre placebo, en double aveugle, impliquant chacune environ 200 femmes atteintes de ménorragie ont investigué l'effet de la pilule combinée séquentielle composée de valérate d'estradiol et diénogest durant sept cycles menstruels.

La proportion de participantes qui ont manifesté une réponse complète au traitement était significativement plus élevée dans le groupe sous pilule que dans le groupe placebo. La définition d'une réponse complète était assez complexe.

(GRADE B)

On a constaté une diminution significativement plus importante des pertes sanguines moyennes et du nombre de jours de saignements avec la pilule combinée séquentielle en comparaison avec le placebo.

(GRADE B)

Les critères d'innocuité n'ont pas été testés d'un point de vue statistique.

(GRADE: NA)

Il s'agit de la seule étude évaluant l'effet sur la ménorragie de préparations combinées par rapport à un placebo.

2.3.1.2.2. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus pilule estroprogestative (Shabaan 2011)

Une étude de relativement petite envergure a randomisé des femmes qui présentaient une ménorragie autorapportée dans deux groupes – elles ont reçu soit un stérilet hormonal, soit une pilule combinée à base de lévonorgestrel – et ont suivi ce traitement pendant un an. Les échecs thérapeutiques (définis comme le recours à un autre traitement médical ou à la chirurgie) étaient significativement moins fréquents avec le stérilet de lévonorgestrel (HR=0,30 ; IC à 95% : 0,14 – 0,73).

(GRADE C)

Les femmes qui présentaient des ménorragies ont manifesté une plus grande diminution du score PBLAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart ; une méthode d'évaluation pour les pertes sanguines menstruelles) avec le stérilet hormonal qu'avec la pilule. Une différence significative en faveur du stérilet hormonal a également été observée entre les deux traitements lorsque la méthode standard de mesure des pertes sanguines (test à l'hématine alcaline) était utilisée. (p=0,013).

(GRADE C (très faible à faible))

Le nombre total de jours de saignements par an était significativement plus élevé dans le groupe sous pilule que dans le groupe qui utilisait le stérilet hormonal mais ceci n'était pas le cas pour le nombre total de jours avec spotting.

(GRADE C)

Aucun critère d'évaluation en rapport avec les effets indésirables et l'innocuité n'a été rapporté.

2.3.2. Avis de l'expert

Tous les contraceptifs hormonaux réduisent la quantité de sang perdue pendant les règles. C'est d'autant plus vrai pour les contraceptifs hormonaux utilisés en continu, DIU hormonal compris.

2.3.3. Conclusion du jury

Selon la littérature et les guidelines, il n'y a pas de conclusions formelles, mais en pratique, on peut recommander une contraception hormonale en discontinu ou en continu ou l'utilisation d'un DIU-lévonorgestrel. (Faible recommandation)

2.4. Acné

2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Quatre guides de pratique recommandent les contraceptifs oraux combinés pour lutter contre l'acné. (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 Young) Deux guides de pratique mentionnent l'acné comme un effet secondaire fréquent dans la contraception

uniquement progestative. Dans ce type de contraception l'acné peut soit s'aggraver, soit apparaître ou s'améliorer. (ACOG 2011, FSRH 2009 POI)

2.4.1.2. Que disent les études ?

2.4.1.2.1. Acné. Association estroprogestative versus placebo (Leyden 2002, Thiboutot 2001; Bayer 2011, Koltun 2008, Maloney 2008; Plewig 2009 from Arowojolu 2012)

Dans une revue Cochrane de 2012, nous avons identifié six études contrôlées par placebo sur des pilules combinées rapportant des résultats sur l'acné. En raison des différentes compositions des pilules étudiées, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les pilules étudiées disponibles sur le marché belge étaient le lévonorgestrel 100 µg + éthinyloestradiol 20 µg, la drospirénone 3 mg + éthinyloestradiol 20 µg et l'acétate de chlormadinone + éthinyloestradiol 30 µg.

Toutes les pilules combinées ont induit une amélioration des lésions acnéiques et se sont avérées significativement supérieures au placebo pour ce critère d'évaluation.

(GRADE A)

Comparativement au placebo, un nombre significativement plus élevé d'utilisatrices des pilules contenant de l'acétate de chlormadinone ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables. Cela n'a pas été le cas avec les pilules contenant du lévonorgestrel ou de la drospirénone.

(GRADE B)

2.4.1.2.2. Acné. Association estroprogestative versus association estroprogestative (Van Vloten 2002; Kelly 2010; Dieben 1984, Vartiainen 2001; Halbe 1998, Koetsawang 1995; Worret 2001; Carlborg 1986; Winkler 2004; Mansour 2011 all from Arowojolu 2012)

Nous avons sélectionné 10 études d'une revue Cochrane de 2012 ayant comparé différentes pilules combinées entre elles en termes de résultats sur l'acné, ceci malgré le fait qu'il n'existe pas de méthode standard pour évaluer le degré de sévérité de l'acné. En raison des différentes compositions des pilules étudiées, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les pilules étudiées disponibles sur le marché belge étaient la drospirénone 3 mg + éthinyloestradiol 30 µg, l'acétate de chlormadinone 2 mg + éthinyloestradiol 30 µg, le lévonorgestrel 100 ou 150 µg + éthinyloestradiol 20 ou 30 µg, le désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 20 ou 30 µg, le désogestrel 25-125 µg + éthinyloestradiol 30-40 µg, l'acétate de cyprotérone 2 mg + éthinyloestradiol 35 µg et le gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 30 µg, nomégestrol acétate 2,5mg + 17β-estradiol 1,5mg.

Discussion des résultats par comparaison.

- drospirénone 3 mg + éthinyloestradiol 30 µg versus acétate de cyprotérone 2 mg + éthinyloestradiol 35 µg : pas de différence significative au niveau des lésions acnéiques

(GRADE C)

- drospirénone 3 mg + éthinyloestradiol 30 µg versus lévonorgestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg : différence significative au niveau de l'arrêt de la pilule en raison de l'aggravation de l'acné, à l'avantage de la drospirénone.

(GRADE C)

- désogestrel 25-125 µg + éthinyloestradiol 30-40 µg versus acétate de cyprotérone 2 mg + éthinyloestradiol 35 µg : pas de différence significative au niveau de l'évolution de l'acné.

(GRADE C)

- désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg versus gestodène 75 µg + éthinyloestradiol 30 µg : pas de différence significative au niveau des lésions acnéiques mais bien par contre au niveau de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables et ce à l'avantage du désogestrel.

(GRADE B)

- lévonorgestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg versus acétate de chlormadinone 2 mg + éthinyloestradiol 30 µg : pas de différence significative au niveau du nombre de papules et de pustules mais par contre une différence significative au niveau de l'amélioration de l'acné autorapportée en faveur du chlormadinone.

(GRADE B)

- lévonorgestrel 150 µg + éthinylestradiol 30 µg versus acétate de cyprotérone 2 mg + éthinylestradiol 35 µg : pas de différence significative au niveau des lésions acnéiques ou de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables mais bien une différence significative au niveau de l'évaluation aussi bien par les dermatologues que directement par les patients et ceci en faveur de l'acétate de cyprotérone.

(GRADE C)

- désogestrel 150 µg + éthinylestradiol 20 µg versus lévonorgestrel 100 µg + éthinylestradiol 20 µg : pas de différence significative au niveau du nombre de papules et de pustules mais bien au niveau du nombre de comédons à l'avantage du désogestrel et pas de différence significative au niveau des effets indésirables.

(GRADE B)

- acétate de nomégestrol 2,5 mg/estradiol 1,5 mg versus drospirénone 3 mg/éthinylestradiol 30 µg : après 13 cycles, des cliniciens ont évalué l'aggravation de l'acné significativement plus importante sous acétate de nomégestrol et l'amélioration de l'acné plus importante sous drospirénone. Il y a aussi eu significativement plus d'arrêts du traitement liés à l'acné sous acétate de nomégestrol que sous drospirénone.

(GRADE B)

Du fait des différentes compositions des pilules contraceptives orales tant sur le type de progestatif que sur les dosages en estrogènes, il est difficile de les comparer. De plus, chacune des comparaisons n'est basée que sur un nombre limité de données disponibles. La conclusion des auteurs de la revue systématique Cochrane est que dans les études disponibles on ne trouve que de petite différence et peu représentative entre les différents COC.

Les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone semblent plus améliorer l'acné que les pilules qui contiennent du lévonorgestrel mais cette affirmation repose uniquement sur les déclarations des patientes et l'évaluation des cliniciens. Le niveau de preuve est faible.

La pilule estroprogestative contenant de la drospirénone semble plus efficace que la pilule contenant de l'acétate de nomégestrol acétate et 17β-estradiol au niveau de tous les critères d'évaluation.

Conclusions de l'auteur : Les COC contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone semblent améliorer les problèmes d'acné avec plus d'efficacité que le lévonorgestrel ; ce constat se fonde toutefois sur des preuves limitées. Un COC-drospirénone peut se révéler plus efficace que le norgestimate ou l'acétate de nomégestrol/estradiol, mais les essais ont employé plusieurs méthodes pour déterminer l'évaluation de la gravité de l'acné. Les comparaisons avec d'autres COC sont soit conflictuelles, soit ne montrent aucune différence d'efficacité significative dans la réduction de l'acné. Seule une étude s'est penchée sur une comparaison entre les COC et les traitements alternatifs contre l'acné, il est donc impossible d'en tirer des conclusions.

2.4.2. Avis de l'expert

L'acné est une affection androgénodépendante. Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi les COC freinent le développement de l'acné. Ils inhibent la production ovarienne d'androgènes et/ou leur expression au niveau des glandes sébacées. Ils stimulent la production de Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), ce qui diminue la concentration de testostérone libre. En outre, certains progestatifs (acétate de cyprotérone, drospirénone et chlormadinone) possèdent une action antiandrogène.

Tous les COC sont efficaces contre l'acné. En théorie, on peut même avancer que les contraceptifs qui contiennent un progestatif anti-androgénique seront d'autant plus efficaces sur ce point.

2.4.3. Conclusion du jury

Toutes les contraceptions estroprogestatives améliorent l'acné non compliquée. Le jury suit l'expert qui précise qu'en théorie on peut privilégier les contraceptifs contenant un progestatif anti-androgénique qui donnera de meilleurs résultats.

En cas d'acné sévère, d'autres traitements doivent être envisagés.

2.5. Kystes ovariens (fonctionnels)

2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Il existe des incohérences dans les guides de pratique s'agissant de la contraception à utiliser quand les femmes présentent des kystes ovariens. Deux guides de pratique (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive) conseillent de ne pas avoir recours à la contraception orale pour traiter des kystes ovariens fonctionnels déjà existants. Deux autres guides de pratique (FSRH 2012 combined, FSRH 2010 40+) suggèrent une réduction de l'incidence de kystes ovariens chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés. Cependant, deux autres guides de pratique (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj) considèrent que les kystes ovariens ne constituent pas une restriction pour la contraception uniquement progestative.

2.5.1.2. Que disent les études ?

Kystes ovariens fonctionnels. Association estroprogestative versus attitude attentiste (watchful waiting) (Bayar 2005 from Grimes 2011)

Une revue systématique Cochrane a comparé un traitement avec une pilule combinée à une approche attentiste (« watchful waiting ») chez des femmes qui présentaient un kyste ovarien fonctionnel découvert à l'échographie.

Dans cette revue, nous avons sélectionné 1 étude randomisée, menée chez 141 femmes turques non ménopausées, qui présentaient un kyste ovarien fonctionnel (Bayar 2005), dans laquelle un traitement de six mois avec désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 20 µg a été comparé à une approche attentiste. Cette étude n'a pas révélé de différence significative entre les deux méthodes de traitement.

Cette revue Cochrane comprenait encore 4 autres études qui ont comparé une pilule combinée à une approche attentiste chez des femmes présentant un kyste fonctionnel. Ces études étaient de petite taille et de courte durée (2-3 mois). On n'a constaté de différence significative avec le placebo pour aucune des comparaisons.

(GRADE C)

2.5.2. Avis de l'expert

Les patientes ayant opté pour des contraceptifs hormonaux combinés sont moins souvent atteintes de kystes ovariens fonctionnels. D'un autre côté, il n'existe aucune preuve démontrant que la résolution spontanée des kystes fonctionnels soit accélérée par l'administration d'un contraceptif hormonal (Grimes 2009).

2.5.3. Conclusion du jury

Les kystes ovariens fonctionnels sont liés à l'ovulation. Néanmoins, on ne note pas de différence significative sur l'évolution des kystes fonctionnels entre un traitement avec une COC et un placebo.

2.6. Syndrome prémenstruel

2.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.6.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Une seule guide de pratique (ACOG 2010 Noncontraceptive) rapporte que les contraceptifs oraux combinés ont prouvé leur efficacité dans la réduction des symptômes du trouble dysphorique prémenstruel.

2.6.1.2. Que disent les études ?

Syndrome prémenstruel. Association estroprogestative versus association estroprogestative (Foidart 2000 from Lopez 2012)

Une revue systématique Cochrane de Lopez a évalué l'effet d'une contraception hormonale orale à base de drospirénone sur le syndrome prémenstruel.

De cette revue, nous avons sélectionné 1 étude qui a comparé la drospirénone 3 mg/éthinyloestradiol 30 µg avec le désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol 30 µg chez des femmes en bonne santé.

Chez les femmes en bonne santé, on n'a pas observé de différence significative du point de vue des symptômes prémenstruels entre la pilule combinée à base de drospirénone et la pilule combinée à base de désogestrel. Il n'y avait pas non plus de différence significative du point de vue des effets indésirables.

(GRADE C à B)

Cette revue Cochrane reprenait également trois courtes (3 cycles) études contrôlées contre placebo menées chez des femmes pour lesquelles un diagnostic de TDPM (trouble dysphorique prémenstruel) avait été posé. (Yonkers 2005, Pearlstein 2005, Freeman 2001)

Les résultats n'étaient pas univoques. La drospirénone 3 mg avec 20 µg d'éthinyloestradiol montrait une différence significative dans le nombre de patientes réagissant bien au traitement (moins de symptômes de trouble dysphorique prémenstruel) (Yonkers 2005, Pearlstein 2005, dans Lopez 2012). Une plus petite étude n'a pas constaté de différence avec la drospirénone 3 mg et 30 µg d'éthinyloestradiol par rapport au placebo (Freeman 2001 dans Lopez 2012).

Ces études ont utilisé différents critères d'évaluation en ce qui concerne les symptômes prémenstruels, ce qui rend la comparaison difficile.

Davantage d'études de plus longue durée sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la pilule combinée sur le syndrome prémenstruel.

2.6.2. Avis de l'expert

Les COC exercent une influence modérée sur la gravité du syndrome prémenstruel. Il n'existe aucune preuve concluante indiquant qu'un COC en particulier donne de meilleurs résultats. Dans les cas difficiles, la contraception hormonale continue constitue une option.

2.6.3. Conclusion du jury

En l'absence d'étiologie physiopathologique unanimement admise, la plainte est considérée comme subjective. La littérature ne démontre pas de différence entre un traitement hormonal et un placebo.

Selon les experts, l'administration d'une contraception hormonale n'améliore pas le syndrome prémenstruel.

Le jury peut rejoindre l'avis de l'expert : dans les cas problématiques, choisir un contraceptif hormonal continu peut s'avérer une option. (Faible recommandation)

2.7. Fibromyomatose

2.7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Trois guides de pratique déclarent que les COC ou la contraception uniquement progestative n'augmentent pas le risque de développer des fibromes utérins et qu'il n'existe donc aucune restriction à l'usage de la contraception hormonale en cas de fibromes de ce type. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2010 Noncontraceptive)

2.7.1.2. Que disent les études ?

Fibromes utérins

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.7.2. Avis de l'expert

Les myomes sont des tumeurs estrogénodépendantes bénignes. Leur évolution n'est donc pas influencée par les contraceptifs hormonaux. Il n'existe, par conséquent, aucune contre-indication à l'usage de contraceptifs hormonaux dans ces cas.

2.7.3. Conclusion du jury

C'est une tumeur estrogénodépendante bénigne, ne contre-indiquant pas l'utilisation d'une contraception hormonale ni même d'un DIU-lévonorgestrel. Cependant, la position du myome par rapport à la cavité utérine pourrait rendre le placement du stérilet difficile.

2.8 Endométriose

2.8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Cinq guides de pratique mentionnent l'endométriose, mais l'absence de données à ce sujet ne permet pas de tirer des conclusions probantes. Les contraceptifs uniquement progestatifs ou les COC faiblement dosés peuvent atténuer les douleurs liées à l'endométriose. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+, FSRH 2012 combined)

2.8.1.2. Que disent les études ?

2.8.1.2.1. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative continue versus placebo (Sesti 2007)

Un RCT mené chez 145 femmes ayant subi une chirurgie pour cause d'endométriose sévère a comparé pendant 6 mois l'administration continue d'une pilule combinée à celle d'un placebo et a ensuite suivi ces femmes pendant six mois supplémentaires.

L'administration continue d'une pilule estroprogestative a montré des résultats significativement meilleurs par rapport au placebo du point de vue des critères d'évaluation suivants : dysménorrhée, douleur pelvienne non-menstruelle et dyspareunie profonde.

(GRADE B)

Une présentation graphique révèle que la qualité de vie – mesurée à l’aide du questionnaire SF-36 – avait augmenté chez toutes les femmes après un an. Néanmoins, ceci n’a pas été vérifié d’un point de vue statistique.

(GRADE: NA)

Les effets indésirables n’ont pas été rapportés en détail.

2.8.1.2.2. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative cyclique versus continue versus placebo ou pas de traitement (Sesti 2009; Seracchioli 2010a; Seracchioli 2010b)

Quelques RCT ont suivi des femmes après une chirurgie pour cause d’endométriose.

Dans une des études (Sesti 2009), ces femmes ont reçu soit une administration continue d’une pilule combinée, soit un placebo pendant 6 mois, avec un suivi jusqu’à 18 mois.

Les autres études (Seracchioli 2010a/b) comprenaient trois groupes : administration cyclique ou continue d’une pilule combinée ou aucun traitement pendant 24 mois.

Le nombre de récurrences d’endométriose avec une administration continue durant 6 mois d’un contraceptif oral combiné (COC) n’était pas significativement différent par rapport au placebo.

Par contre, le nombre de récurrences après 24 mois de traitement était significativement moins élevé avec l’administration cyclique ou continue de COC par rapport à l’absence de traitement.

(GRADE C)

Dans l’étude de Seracchioli, les utilisatrices de la pilule en continu ont rapporté un score de douleur significativement moins élevé pour la dysménorrhée que les femmes qui utilisaient la pilule de manière cyclique ou qui ne recevaient aucun traitement. Dans cette même étude, il n’y avait pas de différence significative, durant la période de l’étude, entre les groupes de traitement du point de vue de la douleur pelvienne chronique et de la dyspareunie (sauf à 18 mois post-op pour ce dernier critère d’évaluation : score EVA (Echelle Visuelle Analogique) moins élevé en cas d’utilisation continue de la pilule).

(GRADE C)

Toutes les études rapportent les arrêts d’étude pour cause d’effets indésirables mais ceci n’a pas été testé d’un point de vue statistique.

(GRADE: NA)

2.8.2. Avis de l’expert

L’endométriose est une affection estrogénodépendante qui apparaît, de manière générale, en raison de menstruations rétrogrades. Nous pouvons donc en déduire que toute forme de contraception bloquant l’ovulation et réduisant les pertes menstruelles peut avoir un effet favorable sur les symptômes de l’endométriose et qu’elle peut enrayer son évolution. Il est donc logique que les contraceptifs hormonaux continus soient les plus indiqués chez ces femmes. (Harada 2008, Harada 2011)

2.8.3. Conclusion du jury

Les douleurs d’endométriose peuvent être diminuées avec la prise d’une contraception hormonale ou par le placement d’un DIU au lévonorgestrel.

Le jury rejoint l’avis de l’expert selon lequel la contraception hormonale continue est la plus indiquée pour ce genre de cas. (Faible recommandation)

2.9 La mastodynie

2.9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique ne mentionnent aucune information concernant la mastodynie.

2.9.1.2. Que disent les études ?

Aucune mention.

2.9.2. Avis de l'expert

Il convient de faire la distinction entre la mastodynie cyclique, présente chez les femmes qui n'utilisent aucun moyen de contraception, et la mastodynie qui apparaît lors de l'usage d'un contraceptif hormonal. Dans le premier cas, le choix d'un contraceptif hormonal cyclique n'est pas indiqué, puisqu'il existe des alternatives et de meilleurs traitements. En cas de mastodynie durant l'utilisation d'un contraceptif hormonal cyclique, le mieux est de passer à un contraceptif hormonal continu contenant un progestatif seul.

2.9.3. Conclusion du jury

Selon l'expérience clinique de l'expert, une contraception hormonale continue peut être bénéfique. Les études cliniques des estrogènes naturels peuvent indiquer dans l'avenir si une amélioration de ce symptôme peut être attendue.

Vu l'absence d'étude clinique, le jury ne peut pas donner une réponse sur la question.

3. Aspects pratiques

Bonne utilisation des différents moyens contraceptifs hormonaux.

3.1. A quel moment précis du cycle peut-on commencer une contraception hormonale (suivant le médicament, contraceptif oral ou DIU, quick start) ?

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Deux guidelines recommandent la contraception type Quick Start. Une autre recommande d'effectuer un test de grossesse ≥ 3 semaines après le début d'une contraception si celle-ci suit la contraception d'urgence (FSRH 2012 Emergency). Une autre guideline spécifique sur la contraception quick start (FSRH 2010 Start) est d'accord sur ce point (Good Practice Point) et déclare également que les professionnels de la santé peuvent immédiatement commencer la contraception, au lieu d'attendre jusqu'aux prochaines règles, pour autant d'être certains que la femme n'est pas enceinte, ou qu'il n'existe aucun risque de grossesse dû à un rapport récent non protégé. (Good Practice Point) Si la méthode de contraception préférée n'est pas disponible, la contraception hormonale combinée ou la pilule/l'injection uniquement progestative peuvent être utilisées comme méthodes de transition. (Good Practice Point) Lors de l'instauration d'une méthode intra-utérine, les professionnels de la santé doivent être particulièrement attentifs et exclure toute possibilité de grossesse. Lors de la prise d'une contraception hormonale après une contraception d'urgence uniquement progestative, il est recommandé d'éviter les rapports ou d'utiliser des préservatifs pendant 7 jours (2 jours pour les POP, 9 jours pour valérate d'estradiol + diénogest). (Grade C) Au cas où la patiente démarre une contraception immédiatement après de l'ulipristal, il est recommandé d'utiliser des préservatifs ou d'éviter les rapports sexuels pendant 14 jours (9 jours en cas de POP, 16 jours pour valérate d'estradiol + diénogest). (Good Practice Point)

Les avantages de la méthode quick start sont: une réduction de la durée de la période à risque de grossesse, la patiente n'a pas encore oublié les conseils, la motivation est élevée, une diminution des coûts (revenir, prendre congé, transport), et une protection plus rapide en cas de cycles longs.

Les risques sont liés à l'influence hormonale en début d'une éventuelle grossesse, mais ceux-ci sont rassurants.

A noter que le placement d'un DIU est aussi facile pendant que hors des menstruations, et qu'il n'y a pas plus de spotting en débutant la COC en quick start.

3.1.2. Avis de l'expert

3.1.2.1. Contraception hormonale

- Idéalement, la contraception hormonale combinée est débutée le **1er jour des règles** afin d'assurer une couverture contraceptive immédiate.
- Si la contraception hormonale combinée (avec éthinylestradiol) est débutée dans les **5 premiers jours du cycle**, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle, exception faite de la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel. Dans ce cas, il faut utiliser des préservatifs pendant 9 jours ou éviter les rapports sexuels. Le risque d'ovulation dans les 5 premiers jours du cycle est faible. En revanche, la suppression de l'ovulation n'est pas garantie lorsque la contraception hormonale combinée contenant de l'éthinylestradiol est débutée au-delà du 5^{ème} jour du cycle (recommandations de l'OMS, FSRH, FFPRHC).
- Commentaire sur le paragraphe quick start (page 49 de l'étude complète de la littérature) : la sur-

venue des règles avec la contraception d'urgence au lévonorgestrel est plus précoce qu'attendue. Elle n'est retardée qu'avec l'ulipristal (Gemzell-Danielsson 2010).

3.1.2.2. Passage d'une contraception à une autre

- Progestatif Injectable/Implant à CHC : débiter la CHC lors de la date prévue de la réinjection ou lors du retrait de l'implant. Pas de protection supplémentaire requise.
- Microprogestatif à CHC et inversement: pas d'interruption entre les deux méthodes. Pas de protection supplémentaire requise si désogestrel 0,075 mg. Si lévonorgestrel 0,03 mg, éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les 7 premiers de CHC (9 jours avec la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel).
- DIU-Cu à CHC :
 - retirer le DIU-Cu lors des règles et débiter immédiatement la CHC. Pas de protection supplémentaire requise.
 - DIU retiré dans les 5 premiers jours du cycle et CHC débutée immédiatement. Pas de protection supplémentaire requise sauf avec la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel (éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant 9 jours).
 - A tout autre moment du cycle si CHC débutée 7 jours avant le retrait du DIU, pas de protection supplémentaire requise (sauf pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel 9 jours) ou rapport protégé par préservatif pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours de CHC (sauf pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel 9 jours).
- DIU-lévonorgestrel à CHC : si CHC débutée 7 jours avant le retrait du DIU, pas de protection supplémentaire requise (sauf pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel 9 jours) ou rapport protégé par préservatif pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours de CHC (sauf pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel 9 jours).
- CHC à CHC: garder la règle des 7 jours c'est-à-dire pas plus de 7 jours consécutifs sans progestatif si même dosage d'éthinylestradiol ; si passage à une pilule contenant moins d'éthinylestradiol, certains conseillent de supprimer la pause.
- CHC à DIU-lévonorgestrel: le DIU peut être placé à tout moment pour autant que la pilule ait été prise au moins 7 jours avant (sauf pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel 9 jours). Le DIU peut être placé plus de 7 jours après l'arrêt de pilule s'il n'y a pas de risque de grossesse et il faut utiliser le préservatif pendant 7 jours après la pose du DIU.

3.1.2.3. Dispositif intra-utérin

DIU-Cu peut être inséré à tout moment du cycle, en absence de grossesse, il est efficace dès son insertion. Pas de protection supplémentaire requise. Si rapports non protégés, le DIU-Cu peut être inséré jusqu'à 5 jours après le rapport et jusqu'à 5 jours après la date présumée d'ovulation. S'il y a un délai avant la pose du DIU-Cu, conseiller une méthode contraceptive hormonale ou préservatif.

Remplacement d'un DIU-Cu par un DIU-Cu : à tout moment du cycle, pas de protection supplémentaire requise si remplacement du DIU sans problème. Si échec de remplacement du DIU, conseiller l'usage du préservatif jusqu'à l'insertion du nouveau DIU-Cu.

Remplacement d'un DIU-Cu par un DIU-lévonorgestrel : à tout moment du cycle s'il est raisonnablement certain que la patiente n'a pas de risque de grossesse. En cas de doute, conseiller l'usage des préservatifs pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours qui suivent l'insertion du DIU-lévonorgestrel.

DIU-lévonorgestrel est inséré de préférence dans les 7 premiers jours du cycle, pas de protection supplémentaire requise. Il peut être inséré à tout moment du cycle s'il est raisonnablement certain que la patiente n'a pas de risque de grossesse. Il faut utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours qui suivent l'insertion du DIU-lévonorgestrel.

Remplacement d'un DIU-lévonorgestrel par un DIU-lévonorgestrel ou un DIU-Cu : à tout moment du cycle, pas de protection supplémentaire requise si remplacement du DIU sans problème. Si échec de remplacement du DIU, conseiller l'usage du préservatif jusqu'à l'insertion du nouveau DIU-lévonorgestrel/ DIU-Cu et continuer les préservatifs pendant 7 jours sauf s'il est inséré dans les 7 premiers jours du cycle.

3.1.2.4. Avantages du quick start

Les avantages du quick start sont : une diminution du risque de grossesse, convient particulièrement aux cycles irréguliers, une amélioration de l'initiation et de la continuation.

Il existe cependant également des inconvénients : il y a un certain risque que la patiente soit enceinte, une aménorrhée peut être mal interprétée, il pourrait y avoir des risques pour le fœtus (attention à l'acétate de cyprotérone si l'aménorrhée persiste plus de 45 jours), en cas d'IVG (Interruption volontaire de grossesse) il y a une possibilité d'interaction entre mifépristone et progestatif, au niveau du saignement il n'y a pas de différence par rapport à une initiation pendant les menstruations.

3.1.3. Conclusion du jury

Pour les COC et les POP : débiter endéans les 5 premiers jours du cycle. Ils assurent une couverture contraceptive immédiate et ne nécessitent pas de protection supplémentaire à condition que la compliance soit correcte.

Pour démarrer une contraception hormonale à n'importe quel moment du cycle (quick start), la femme ne doit pas être enceinte ou risquer de l'être. Il faut prévoir :

- une protection supplémentaire pendant 7 jours ou éviter les rapports sexuels.
- pour les POP, une protection supplémentaire est nécessaire uniquement pendant 48 heures.
- pour la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel : il faut utiliser des préservatifs pendant 9 jours ou éviter les rapports sexuels.

Si une contraception de type quick start est instaurée et qu'elle s'accompagne d'un risque d'aménorrhée (COC en continu, implant, stérilet) il faut réaliser un test de grossesse après 3 semaines.

Le DIU-Cu peut être placé à n'importe quel moment du cycle si la femme n'est pas enceinte ou ne risque pas de l'être. Il est efficace dès le premier jour.

Le DIU-lévonorgestrel : peut être placé à n'importe quel moment du cycle si la femme n'est pas enceinte ou ne risque pas de l'être, mais de préférence pendant les 7 premiers jours du cycle, sinon, il faut prévoir une protection supplémentaire pendant 7 jours.

Dans la pratique clinique, le jury recommande le quick start (même s'il n'est pas repris dans la notice). (GRADE C, forte recommandation)

3.2. Quelles sont les recommandations en cas d'oubli d'un contraceptif hormonal ?

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Il n'existe aucun consensus entre les différents guides de pratique portant sur les « pilules oubliées ».

Le guide de pratique SOGC 2008 recommande d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire après une pilule oubliée dans la première semaine des hormones, jusqu'à ce que 7 jours complets

d'hormones correctement prises soient passés. Pour les oublis en cas de contraceptifs hormonaux combinés durant la seconde ou la troisième semaine des hormones, il convient de supprimer la semaine d'arrêt pour le cycle en question. (Preuve III-A) Lorsque trois (ou plus) COC consécutifs ont été oubliés pendant la seconde ou la troisième semaine, il convient d'utiliser une contraception d'urgence jusqu'à ce que 7 jours complets d'hormones correctement prises soient passés. Dans ce genre de cas, la semaine d'arrêt peut être sautée pour des raisons pratiques. (Preuve II-A) Le guide de pratique FSRH 2011 portant sur les pilules oubliées et le guide de pratique Domus Medica 2012 sur la contraception hormonale préconisent les mêmes précautions en cas d'oubli de pilule. (Pas de degré de recommandation) Si vous oubliez une pilule, vous êtes toujours sous protection contraceptive. Toutefois, si vous en oubliez deux ou plus, il convient d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire dans les 7 prochains jours : vous pourriez avoir besoin d'un contraceptif d'urgence ou de commencer la prochaine plaquette de pilules sans respecter de semaine d'arrêt.

Les recommandations FSRH 2011 à propos des pilules oubliées considèrent qu'une pilule est « oubliée » quand plus de 24 heures se sont écoulées depuis le moment où elle aurait dû être prise. Domus Medica considère qu'elle est oubliée à partir de 12 heures de retard.

Le guide de pratique FSRH 2009 sur les pilules uniquement progestatives (FSRH 2009 POP) considère qu'une pilule est « oubliée » si une POP a plus de 3 heures de retard ou si une pilule au désogestrel a plus de 12 heures de retard. Il convient donc d'utiliser des préservatifs ou d'éviter les rapports sexuels pendant 48h après la prise de la pilule. (Grade C)

En cas de vomissements dans les 2 heures qui suivent la prise de la pilule, la patiente doit prendre une seconde pilule aussi vite que possible (Grade C).

L'expert faisant rapport de l'étude bibliographique a présenté le résumé suivant, qui donne l'essentiel des différents guides de pratique.

Que faire en cas d'oubli de la pilule combinée à l'éthinylestradiol ($\geq 20 \mu\text{g}$ éthinylestradiol)?

SOGC 2008

- Oubli **d'une** pilule la première semaine: 7 jours condom
- Oublis dans la 2^e ou 3^e semaine : éliminer la pause
- Oublis ≥ 3 pilules la 2^e ou 3^e semaine : 7 jours condom
- Contraception d'urgence à envisager si pause > 7 jours
- Contraception d'urgence et condom à envisager si oublis répétés dans la 2^e et 3^e semaine

Domus Medica

- On parle d'oubli si oubli > 12 heures
- **Oubli d'une pilule**
 - Prendre la pilule dès que possible
 - Si 24 heures de retard: prendre 2 pilules en même temps
 - Continuer la prise des pilules suivantes comme d'habitude
 - Pause de 7 jours comme d'habitude
 - Pas besoin de contraception d'urgence ni de condom
- **Oubli de deux pilules** consécutives ou endéans la première semaine
 - jours 1-7:
 - Contraception d'urgence si rapport sexuel pendant les derniers 5 jours
 - Abstinence ou rapport avec préservatif:
prendre la dernière pilule oubliée,

continuer la prise des pilules suivantes comme d'habitude;
abstinence ou condom pendant les 7 jours qui suivent.

- jours 8-14 (indépendamment des rapports sexuels):
prendre la dernière pilule oubliée,
continuer la prise des pilules suivantes comme d'habitude;
abstinence ou condom pendant les 7 jours qui suivent.
- jours 15-21 (indépendamment des rapports sexuels):
prendre la dernière pilule oubliée, continuer la prise des pilules suivantes comme
d'habitude; supprimer la pause et débiter une nouvelle plaquette (continuer avec la der-
nière couleur si séquentielle (biphasiques, triphasiques)) OU
Stop plaquette pendant 7 jours à partir du premier oubli,
pause de 7 jours; débiter une nouvelle plaquette.

FSRH 2011

- On parle d'oubli si oubli > 24 heures
- **Oubli d'une pilule:** (48-72 heures depuis la prise de la dernière pilule ou débiter nouvelle plaquette avec 24-48 heures de retard)
 - Prendre la pilule dès que possible (éventuellement 2 le même jour)
 - Continuer la prise des pilules suivantes comme d'habitude
 - Pas besoin de contraception d'urgence ni de condom sauf si d'autres oublis dans cette plaquette ou fin de plaquette précédente
 - Pause de 7 jours comme d'habitude
- **Oubli de ≥ deux pilules**
 - (> 72 heures depuis la prise de la dernière pilule ou débuté nouvelle plaquette avec > 48 heures en retard)
 - Prendre la dernière pilule oubliée dès que possible: éventuellement 2
 - Continuer la prise des pilules suivantes comme d'habitude
 - Abstinence ou condom pendant les 7 jours qui suivent
 - Contraception d'urgence:
 - si rapport sexuel pendant les derniers 7 jours et oubli ≥ deux pilules la première semaine
 - Si < 7 pilules restent dans la plaquette après oubli:
 - supprimer la pause et débiter la nouvelle plaquette immédiatement

Que faire en cas d'oubli pilule progestative seule (POP)?

FSRH 2009

- POP au lévonorgestrel: 30 µg: retard de prise > 3 heures
- POP au désogestrel 75 µg: retard de prise > 12 heures
- Prendre la pilule oubliée le plus vite possible (éventuellement 2 pilules en même temps)
- Continuer la plaquette
- Abstinence ou condom pendant 48 heures (GRADE C)

Erreurs d'utilisation pilules

Conseils pratiques

- En cas de « chipotage pilule »
 - Recommencer une nouvelle plaquette
 - 7 jours de condom
 - 14 jours condom si pilule combinée < 20 µg éthinyloestradiol
- Quel est le jour de la semaine où vous débutez une nouvelle plaquette de pilules ?

3.2.2. Avis de l'expert

Les recommandations présentées dans l'étude de la littérature concernent les contraceptions hormonales orales de minimum 20 µg d'éthinyloestradiol.

Gestion des oublis pour la contraception avec la pilule quadriphasique à l'estrogène naturel :

Oubli < 12 heures : prendre le comprimé immédiatement, prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Pas de protection supplémentaire requise.

Oubli > 12 heures, l'attitude dépend du jour où le comprimé a été oublié :

Jour 1-17 : prendre le comprimé immédiatement, prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle (même s'il faut prendre 2 comprimés le même jour). Protection supplémentaire par préservatif requise pendant 9 jours.

Jour 18-24 : abandonner la plaquette en cours et débiter immédiatement une nouvelle plaquette. Prendre les comprimés à l'heure habituelle. Protection supplémentaire par préservatif requise pendant 9 jours.

Jour 25-26 : prendre le comprimé immédiatement, prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle (même s'il faut prendre 2 comprimés le même jour). Pas de protection supplémentaire requise.

Jour 27-28 : ne pas prendre le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Pas de protection supplémentaire requise.

En l'absence de règles, préconiser le test de grossesse.

3.2.3. Conclusion du jury

Oubli d'une pilule monophasique COC (éthinyloestradiol) : 24 heures après le moment supposé de l'ingestion

- Oubli d'une seule pilule → pas de problème. Marche à suivre:
 - Prendre la pilule oubliée
 - Pas de précautions supplémentaires à prendre
 - Continuer la plaquette en respectant la période d'arrêt habituelle
- Oubli de 2 pilules ou plus → cela pose un problème. Marche à suivre:
 - Prendre la dernière pilule oubliée
 - Si vous vous trouvez en semaine 1 : utiliser un contraceptif d'urgence en cas de rapports non protégés durant cette première semaine
 - S'il reste 7 pilules ou plus dans la plaquette : achever normalement et respecter la période d'arrêt habituelle
 - S'il reste moins de 7 pilules dans la plaquette : achever normalement et continuer sans observer de période d'arrêt
 - Protection supplémentaire pendant 7 jours (Domus Medica le conseille uniquement pendant la première semaine, la FSRH préconise une protection durant tout le cycle)
- Une diarrhée pendant 2 jours correspond à un oubli de pilule et se gère comme tel

- Vomissements moins de 2 heures après la prise :
 - Reprendre une pilule (il vaut mieux choisir la dernière de la plaquette, afin d'éviter toute confusion dans les jours lors de la prise des autres pilules (le cycle s'arrêtera donc un jour plus tôt et la nouvelle plaquette recommencera donc un jour plus tôt aussi)).

Pour les POP lévonorgestrel: > 3 heures après la prise supposée

Pour les POP désogestrel: > 12 heures après la prise supposée

- Prendre la pilule oubliée aussi rapidement que possible
- + Prévoir une protection supplémentaire pendant 2 jours
- En absence de règles: test de grossesse

(GRADE C, forte recommandation)

3.3. Jusqu'à quel âge prescrire un contraceptif hormonal ?

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les guides de pratique à ce sujet s'accordent pour dire que l'âge seul ne peut constituer une limitation au choix d'un moyen de contraception. Domus Medica 2012 (Hormonal contraception) conseille d'utiliser des préservatifs avant la puberté. Ensuite, à partir des premières règles, on peut prescrire des pilules contraceptives combinées. (Grade 2C) Un moyen de contraception peut être prescrit pour autant que la femme soit sexuellement active, mais les facteurs de risque individuels et les souhaits de la femme doivent être pris en compte. Les femmes au-delà de 55 ans ne sont généralement plus fertiles. (Pas de grade) Le guide de pratique FSRH 2010 sur le choix de contraception pour les jeunes femmes (FSRH 2010 Young) déclare que les méthodes de contraception, même intra-utérines, peuvent être envisagées à tous les âges. (Grade C) Les jeunes femmes doivent être incitées à retourner voir un professionnel de la santé si elles rencontrent des problèmes liés au moyen de contraception choisi, comme des effets secondaires ou autres effets indésirables. (Grade C)

Les guides de pratique FSRH 2010 sur la contraception des femmes âgées de plus de 40 ans (FSRH 2010 40+) donnent plusieurs recommandations sur les différents types de contraception. Les femmes ayant opté pour des méthodes non hormonales peuvent arrêter leur contraception après un an d'aménorrhée si elles ont plus de 50 ans ou après 2 ans si elles ont moins de 50 ans. (Good Practice Point) Chez les femmes ayant opté pour une contraception hormonale, le niveau de FSH (Follicule stimulating hormone) peut servir à diagnostiquer une ménopause, mais il doit uniquement s'appliquer aux femmes âgées de plus de 50 ans et utilisant des méthodes uniquement progestatives. (Good Practice Point) Les femmes porteuses d'un DIU en cuivre ayant été placé à l'âge de 40 ans ou plus tard peuvent le garder jusqu'à la ménopause ou jusqu'à ce qu'elles n'aient plus besoin d'un moyen de contraception. (Grade C) En cas de DIU-lévonorgestrel placé à l'âge de 45 ans ou plus, celui-ci peut être utilisé pendant 7 ans (hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)) ou jusqu'à la ménopause. (Good Practice Point)

3.3.2. Avis de l'expert

L'étude de la littérature reprend les recommandations anglo-saxonnes.

Les recommandations françaises sont plus nuancées quant à la poursuite éventuelle d'une contraception hormonale après 35-40 ans. Par prudence et afin d'éviter les surrisques cancéreux et cardiovasculaires, les autorités françaises recommandent la substitution entre 35 et 40 ans de la méthode CHC pour une contraception par IUD ou progestative seule. Cela s'entend si l'on souhaite poursuivre avec une méthode continue et efficace et pour la contraception progestative, hors cas d'affection mammaire et/ou utérine ou de dysfonctionnement ovarien. En cas de poursuite de la méthode CHC, la patiente doit bien être informée, non seulement des bénéfices mais également, compte tenu de

son profil de risque, des surrisques, cancéreux et cardiovasculaires, auxquelles elle s'expose (Afsaps 2004).

En pratique, l'attitude dépendra des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, HTA, antécédent de cardiopathie ischémique). L'estradiol est un choix intéressant en tant que nouvelle option pour le composant estrogénique des CHC. En termes d'évènements cliniques, nous ne disposons pas de données suffisantes et actuellement les précautions d'utilisation et les contre-indications restent les mêmes que pour les préparations contenant de l'éthinylestradiol.

3.3.3. Conclusion du jury

Un moyen de contraception peut être prescrit pour autant que la femme soit fertile, mais les facteurs de risque individuels et les souhaits de la femme doivent être pris en compte.

En pratique, à partir de 35 ans, le choix de contraceptif dépendra des facteurs de risque cardiovasculaire (IMC > 35, tabagisme (> 15 cigarettes), HTA, antécédent de cardiopathie ischémique, ...). (GRADE C, forte recommandation)

3.4. Quelles sont les interactions médicamenteuses ou autres, cliniquement pertinentes, avec les différents moyens contraceptifs hormonaux ?

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Six guides de pratique mentionnent des interactions médicamenteuses avec la contraception hormonale. Elles correspondent généralement aux recommandations, mais elles ne s'accordent pas sur le type de COC à utiliser quand la femme prend des inducteurs enzymatiques. (Grade C) Domus Medica 2012 recommande d'utiliser un COC contenant au moins 30 µg d'éthinylestradiol ainsi qu'un autre moyen de contraception, alors que les interactions médicamenteuses spécifiques du FSRH (FSRH 2012 Drugs) conseillent d'augmenter la dose de COC jusqu'à au moins 50 µg d'éthinylestradiol (maximum 70 µg) et d'utiliser un régime étendu ou tricyclique avec une période d'arrêt de 4 jours. (Good Practice Point)

L'efficacité des contraceptifs uniquement progestatifs n'est pas réduite en cas de prise concomitante de médicaments (dont des antibiotiques et des inducteurs enzymatiques pour le foie). (Grade C)

Les femmes sous lamotrigine doivent être averties du fait que les risques associés aux COC peuvent se révéler plus importants que leurs bénéfices en raison d'une maîtrise moindre des crises et de la toxicité potentielle lors de la semaine d'arrêt. (Grade C)

L'ulipristal n'est pas conseillé aux femmes sous inducteurs d'enzymes ou qui prennent des médicaments qui augmentent le pH gastrique, ni à celles qui en ont pris depuis moins de 28 jours. (Grade C) (Il convient de leur conseiller de prendre 3 mg de lévonorgestrel, ou mieux encore : d'utiliser un DIU cuivre comme moyen de contraception d'urgence). L'ulipristal possède aussi le potentiel de réduire l'efficacité de la contraception hormonale. Il est nécessaire de prendre des précautions supplémentaires pendant 14 jours après avoir pris de l'ulipristal (9 jours en cas de POP, 16 jours pour une pilule à la valérate d'estradiol/au diénogest). (FSRH 2012)

3.4.2. Avis de l'expert

Tableau 9. Implication clinique des interactions médicamenteuses avec les différents contraceptifs hormonaux

	OP oral/patch /anneau	POP oral	Injectable	Implant	DIU-lévonorgestrel	DIU-Cu
Antirétroviraux					Initiation - Continuation	Initiation – Continuation
NRTI	1	1	1	1	2/3 2	2/3 2
NNRTI	2	2	1	2	2/3 2	2/3 2
PI potentialisant ritonavir	3	3	1	2	2/3 2	2/3 2
Antiépileptiques						
– Phénytoïne, Carbamazépine, Barbituriques, Primidone, Topiramate, Oxcarbazépine	3	3	2	3	1	1
– Lamotrigine	3	1	1	1	1	1
Antibiotiques						
– AB large spectre	1	1	1	1	1	1
– Antifongique	1	1	1	1	1	1
– Antiparasitaire	1	1	1	1	1	1
– Rifampicine ou rifabutine	3	3	1	2	1	1

(UKMEC 2009, UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2010)

Catégorie 1 : pas de restriction quant à la méthode contraceptive proposée

Catégorie 2 : avantages supérieurs aux risques potentiels

Catégorie 3 : risques potentiels supérieurs aux avantages

Catégorie 4 : risques encourus inacceptables

Tableau 10. Interactions médicamenteuses en ce qui concerne les contraceptifs oraux

Médicaments pouvant entraîner l'échec de la contraception	Médicaments pouvant accentuer l'action des contraceptifs oraux	Médicaments dont la clairance peut être atténuée par les contraceptifs oraux
Carbamazépine	Acétaminophène	Amitriptyline
Griséofulvine	Erythromycine	Caféine
Oxcarbazépine	Fluoxétine	Cyclosporine
Phénobarbital	Fluconazole	Diazépam
Phénytoïne	Fluvoxamine	Imipramine
Primidone	Jus de pamplemousse	Phénytoïne
Rifampicine	Néfazodone	Sélégiline
Ritonavir	Vitamine C	Théophylline
Millepertuis		
Topiramate		

En pratique (FSRH 2012 Drug interactions): toujours interroger les patientes sur les médicaments, remèdes, plantes qu'elles utilisent afin de déterminer les interactions éventuelles.

- Il faut conseiller à toute patiente prenant des inducteurs enzymatiques d'utiliser une méthode contraceptive non affectée par ceux-ci (condom, progestatif IM, DIU si prise à long terme d'inducteurs enzymatiques). L'activité enzymatique hépatique redevient normale 28 jours après l'arrêt des inducteurs, il faut donc poursuivre la protection contraceptive supplémentaire pendant 28 jours. La patiente peut également augmenter la dose de COC jusqu'à un minimum de 50 microgrammes et un maximum de 70 microgrammes d'EE et utiliser soit un régime non-stop soit un régime de 21 jours avec 4 jours d'arrêt de pilules. L'utilisation de 2 anneaux/cycle ou de 2 patches/semaine n'est pas recommandée.
- L'acétate d'ulipristal ne peut être utilisé chez les patientes prenant des inducteurs enzymatiques ou qui en ont pris les 28 derniers jours.
- L'acétate d'ulipristal ne peut être utilisé chez les patientes prenant des médicaments affectant le pH gastrique (antiacides, antagonistes H₂, inhibiteurs de la pompe à proton).
- Les médicaments affectant l'absorption intestinale comme l'orlistat peuvent, en entraînant une diarrhée, diminuer la résorption des contraceptifs hormonaux à prise orale et ainsi diminuer leur efficacité.
- L'OMS ainsi que les recommandations anglaises et américaines ne considèrent plus la nécessité de précautions contraceptives supplémentaires lors de l'utilisation combinée d'une CHC et d'antibiotiques vu que les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques (sauf rifampicine, rifabutine).
- L'effet de la lamotrigine peut être diminué par les CHC, donc celles-ci ne sont pas recommandées chez toute patiente sous lamotrigine vu le risque de convulsions.
- La griséofulvine n'est plus considérée comme un inducteur enzymatique cliniquement relevant.
- L'effet du millepertuis (*Hypericum*, utilisé comme antidépresseur) est controversé : il existe à la fois des études montrant l'induction du cytochrome P450 par cette substance et des études démontrant l'absence d'effet (Henderson 2002, Pfrunder 2003).
- Il existe de rares études anciennes (randomisée, ouverte, cross over) suggérant que le pamplemousse pourrait inhiber la dégradation métabolique de éthinylestadiol et ainsi augmenter sa biodisponibilité (Weber 1996).
- L'acétate d'ulipristal interagit avec le récepteur de la progestérone et peut dès lors interférer avec l'action des contraceptifs contenant un progestatif et diminuer leur efficacité. Il est donc recommandé chez les patientes sous contraception hormonale ayant pris de l'acétate d'ulipristal d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (condom) jusqu'à la survenue des règles.

3.4.3. Conclusion du jury

Le jury retient qu'il existe plusieurs interactions cliniquement pertinentes, médicamenteuses ou autres, avec les différents contraceptifs hormonaux :

- Les antibiotiques qui ne sont pas des inducteurs enzymatiques ne posent pas de problèmes sauf s'ils provoquent des vomissements et/ou diarrhées
- Rifampicine et rifabutine (induction enzymatique)
- Les inducteurs enzymatiques : antiépileptiques sauf acide valproïque
- Les inhibiteurs de la protéase
- Les médicaments qui influencent le pH gastrique
- Les médicaments qui affectent l'absorption intestinale (orlistat)
- Lamotrigine
- Ulipristal
- Millepertuis

Sur base des preuves actuelles, on conseille de suivre les recommandations suivantes :

- Évitez les CHC, les POP, les implants et les injections contraceptives en cas d'usage d'antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, primidone, topiramate, oxcarbazépine) sauf pour l'acide valproïque.
- Évitez les CHC en cas d'usage d'inhibiteurs de protéase ou de lamotrigine.

L'interaction entre les antibiotiques et les contraceptifs hormonaux n'est désormais plus considérée comme cliniquement pertinente, à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine (inducteurs enzymatiques). Il faut toutefois tenir compte des éventuelles failles de la pilule pour cause de diarrhée et/ou de vomissements. Veuillez consulter le chapitre dédié à ce sujet.

On recommande d'être prudent en cas d'usage de médicaments affectant le pH de l'estomac ou pouvant entraver l'absorption intestinale (par exemple : l'orlistat).

L'interaction avec le millepertuis et le pamplemousse est controversée, mais elle est toujours considérée comme cliniquement pertinente.

En cas de contraception d'urgence, il faut garder à l'esprit que l'acétate d'ulipristal interagit avec les récepteurs de progestérone et peut ainsi diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Dans ce genre de cas, il vaut mieux avoir recours à un moyen de contraception supplémentaire, comme le préservatif, jusqu'à l'arrivée des règles.

(GRADE C, Forte recommandation)

En plus, le jury recommande de toujours se renseigner par exemple dans le compendium à disposition au sujet des interactions possibles avec de nouvelles spécialités.

3.5. Est-il recommandé de systématiquement mesurer les chiffres de pression artérielle (PA), les lipides sanguins (cholestérolémie) et la glycémie avant une prescription d'une contraception hormonale ?

3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

* Évaluations préliminaires (FSRH 2012)

- Les professionnels de la santé doivent établir des antécédents détaillés pour les femmes souhaitant une CHC et doivent vérifier cette anamnèse tous les ans au moins. Il doit inclure les maladies, de même que les migraines, l'usage de médicaments, les antécédents familiaux et les facteurs liés au mode de vie, comme le tabagisme. (Good Practice Point)

- Un relevé de la tension artérielle doit être effectué chez toutes les femmes avant de leur prescrire une CHC pour la première fois. (Grade C)
- L'indice de masse corporelle (IMC) doit être renseigné pour toutes les femmes avant de leur prescrire une CHC pour la première fois. (Good Practice Point)

3.5.2. Avis de l'expert

3.5.2.1. Recommandations françaises (Afsaps, ANAES, INPES 2004)

3.5.2.1.1. Examen clinique

La détermination du poids, de la taille, le calcul de l'indice de masse corporelle, la mesure de la pression artérielle ainsi que l'examen gynécologique sont recommandés lors du 1^{er} entretien. L'examen gynécologique peut néanmoins être expliqué et programmé pour une consultation ultérieure, notamment lorsqu'il s'agit d'une adolescente.

3.5.2.1.2. Tests de laboratoire

Lorsqu'une méthode hormonale est envisagée, pour une femme sans antécédent personnel ou familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, le premier bilan biologique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception (même avec CHC). Sa non-réalisation ne doit pas retarder la prescription d'une contraception hormonale. Il comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun. Le bilan sera renouvelé tous les 5 ans. Un bilan d'hémostase n'est pas nécessaire. En cas d'antécédent familial d'hyperlipidémie, il est impératif de demander le bilan biologique avant le début de toute contraception hormonale et entre 3 à 6 mois après.

3.5.2.2. Recommandations anglo-saxonnes et de l'OMS (WHO 2009, FFPRH 2002, FFPRH 2006)

3.5.2.2.1. Examen clinique

Avant d'initier une contraception hormonale, la mesure de la PA est essentielle et obligatoire dans toute circonstance pour une utilisation sécuritaire et efficace des CHC. Concernant les POP, injectables, implants, si les risques de mortalité/morbidité liés à la grossesse sont élevés, on ne peut refuser de prescrire ces méthodes hormonales (POP, injectables, implants) simplement parce que la PA ne peut être mesurée.

3.5.2.2.2. Tests de laboratoire

Les tests de routine de laboratoire ne contribuent pas de façon substantielle à l'utilisation sécuritaire et efficace des contraceptions hormonales pour les femmes présumées en bonne santé. Les patientes avec un problème médical connu peuvent nécessiter des examens supplémentaires.

3.5.2.2.3. Fréquences des consultations

Une prescription d'une année peut être faite lors de l'initiation d'une contraception hormonale et lors des visites ultérieures en fonction des besoins de la patiente. La restriction concernant les prescriptions peut être responsable de l'arrêt de la contraception et des grossesses non désirées.

Un contact de suivi 3 mois après l'initiation d'une CHC, POP est bénéfique. Une visite est conseillée si un effet indésirable survient ou si la patiente veut changer de méthode contraceptive.

3.5.2.3. En pratique clinique

La prise de la PA est indispensable avant toute prescription d'une contraception hormonale. Concernant les examens biologiques, l'attitude du praticien dépend de l'école qu'il suit, anglo-saxonne ou française. Aucune étude n'a démontré que les dosages biologiques des lipides sanguins et de la glycémie chez une patiente sans facteur de risque, pour déterminer le choix d'une contraception, diminuait le risque d'incident thrombotique artériel. En revanche, insister sur les règles hygiéno-

diététiques a démontré une réduction du risque cardiovasculaire chez la femme (classe I, niveau d'évidence B) (Mosca 2011).

NB : classe 1 = l'intervention est efficace et utile, niveau B : évidence limitée à partir d'études randomisées ou autres études non randomisées.

3.5.3. Conclusion du jury

Les facteurs de risque doivent être évalués (tabagisme, obésité, antécédents familiaux, migraine, ...).

La pression artérielle doit être mesurée lors de la première consultation et réévaluée par la suite. En cas de besoin, on peut prescrire sans réserve ces méthodes hormonales même si la PA ne peut être mesurée. La PA sera alors mesurée dès que possible.

Les dosages biologiques des lipides sanguins et de la glycémie ne doivent pas être vérifiés systématiquement.

(GRADE C, Forte recommandation)

4. Sécurité de la contraception hormonale

Sécurité de la contraception hormonale (cancers)

4.1. Quel est le risque de cancers gynécologiques ou autres liés aux différents moyens contraceptifs hormonaux ?

4.1.1. Que dit l'étude de littérature?

4.1.1.1. Cancer du sein

4.1.1.1.1. Généralités

Les études individuelles ne donnent aucun résultat univoque en ce qui concerne le risque de cancer du sein dû à la prise d'une contraception orale. Des études antérieures (plus fortes doses d'estrogènes, progestatifs de première génération) semblent ne révéler aucun effet tandis que des études plus récentes semblent montrer une légère augmentation du risque de cancer du sein (avec des estrogènes à plus faible concentration, progestatifs de 2^e et 3^e générations, mais une utilisation plus précoce et plus longue).

Une méta-analyse d'études observationnelles datant d'il y a 15 ans a trouvé un risque légèrement accru de cancer du sein parmi les utilisatrices actuelles de la pilule estroprogestative. Ce risque accru a persisté jusqu'à 10 ans après l'arrêt de l'utilisation. Ce risque a semblé augmenter avec la durée du traitement (tendance faible: $p=0,05$). Il n'a pas semblé y avoir de lien entre l'âge de l'instauration et le risque de cancer du sein, même si le risque s'est avéré le plus élevé chez celles qui ont commencé la pilule avant l'âge de 20 ans (RR: 1,22; pas de statistiques rapportées). (WHO 1996)

Une grande méta-analyse d'études observationnelles a établi un risque accru de cancer du sein chez les femmes âgées de moins de 50 ans ayant pris la pilule auparavant par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise. Les chercheurs établissent que le risque augmente lorsque la pilule est prise avant la première grossesse menée à terme; surtout en cas de prise pendant plus de 4 ans avant cette première grossesse. Les données de cette méta-analyse ne s'attachent pas ou pas suffisamment à différencier davantage la durée de l'utilisation, la durée depuis la dernière utilisation ou la composition hormonale de la pilule utilisée (Kahlenborn 2006). Toutes les études ont été réalisées entre 1980 et 2000, une période au cours de laquelle la prise de pilule était comparable à la prise actuelle (estrogènes plus faiblement dosés, mais début plus précoce et utilisation plus longue).

La grande étude de cohorte de Hannaford n'a révélé aucune différence significative entre les utilisatrices de pilule et les non utilisatrices en termes de risque de cancer du sein. Il ne semblerait y avoir aucun signe d'une relation entre la durée de l'utilisation ou la durée depuis l'arrêt de l'utilisation (Hannaford 2007 et 2010).

Une récente méta-analyse de 12 études (Nelson 2012) a évalué le risque de cancer du sein chez des femmes de 40-49 ans et n'établit aucune corrélation entre la prise antérieure de la pilule et le cancer du sein. L'analyse des données d'un programme de dépistage du cancer du sein révèle toutefois une corrélation entre la prise actuelle de la pilule et le cancer du sein, par rapport à la prise antérieure ou l'absence de prise antérieure de contraception orale (Nelson 2012).

Conclusion

Le Royal College of General Practitioners du FSRH établit qu'un risque légèrement plus élevé de cancer du sein est possible par suite de la prise de la pilule, mais que celui-ci disparaît 10 ans après l'arrêt de la pilule. Il se base sur une méta-analyse réalisée dans les années 90 sans mentionner la

méta-analyse de Hannaford (2007) qui ne semblait montrer aucun risque accru de cancer du sein (FSRH 2010 40+). Il semble qu'un risque légèrement accru de cancer du sein précoce ne puisse être exclu sur base des données précitées.

GRADE

Le risque de cancer du sein est augmenté sous contraception hormonale (GRADE C (très faible))

4.1.1.1.2. Femmes avec une anamnèse familiale positive de cancer du sein

Il n'y a pas de contre-indication pour ces contraceptifs chez les femmes avec une anamnèse familiale positive de cancer du sein. Différentes études d'observation ont montré qu'il n'y a pas de différence d'incidence de cancer entre les femmes avec anamnèse positive de cancer du sein qui utilisaient la pilule et celles qui n'en n'utilisaient pas (UKMEC). Ceci est confirmé par une revue systématique récente (sur base de 10 grandes études d'observation et une grande méta-analyse) (Gaffield 2009a). Ceci n'est pas valable pour les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2. Plusieurs études d'observation semblent indiquer un risque accru de cancer du sein lorsque ces femmes utilisent un contraceptif oral. Ces études ne donnent pas une image univoque et se contredisent parfois (au niveau de la mutation, de la durée de l'exposition, de l'âge de début de la contraception hormonale) (Narod 2002 et Haile 2006).

Une méta-analyse récente d'études d'observation n'a toutefois pas trouvé de risque accru de cancer du sein chez les patientes porteuses de ces mutations et sous pilule, même en cas d'utilisation prolongée ou d'utilisation avant l'âge de 20 ans. En revanche, les auteurs ont trouvé un risque accru avec les préparations plus anciennes d'estrogène à plus forte dose que celles disponibles actuellement. De plus, ils ont également trouvé un effet favorable de l'utilisation de la pilule sur l'incidence du cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses de ces mutations (Iodice 2010).

Vu la confusion qui règne à ce sujet, les associations estroprogestatives sont, aux yeux de beaucoup, relativement contre-indiquées pour les porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2 (UKMEC 2009).

GRADE

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes porteuses de la mutation BRCA lors de la prise d'une COC ((GRADE C (très faible))

4.1.1.1.3. Progestatif seul

Une méta-analyse des études observationnelles montre une tendance comparable avec les minipilules et les pilules estroprogestatives: risque de cancer du sein légèrement accru jusqu'à 10 ans après l'utilisation puis plus après. L'augmentation du risque de cancer du sein n'était pas statistiquement significative; de nombreuses études manquaient de puissance du fait que seule une petite partie des femmes étudiées prenaient la minipilule (CKS POM, WHO 1996). Certaines sources rapportent ces résultats comme un risque possible de cancer du sein légèrement accru (CKS POM), tandis que d'autres affirment incontestablement que les minipilules n'entraînent aucune élévation du risque de cancer du sein (FSRH 2009 POP, FSRH 2010 40+).

La grande méta-analyse des études observationnelles de l'OMS (voir précédemment) ne montre aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de la piqûre contraceptive (qui représentent toutefois une part limitée de la population étudiée) (WHO 1996).

GRADE

Le risque de cancer du sein n'augmente pas avec les POP (GRADE C (très faible))

Le risque de cancer du sein n'augmente pas sous progestatif injectable (GRADE C (très faible))

4.1.1.2. Cancer du col de l'utérus

Dans une grande méta-analyse d'études observationnelles, on a constaté que le risque de cancer du col de l'utérus augmentait avec la durée de la prise de la contraception orale ($p < 0,0001$) mais diminuait en fonction de la durée depuis la dernière prise ($p < 0,0001$). La prise de la pilule pendant moins de 5 ans n'est pas associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus invasif (RR: 0,97; IC à 95% de 0,90-1,04); en cas de prise pendant 5 ans et plus, une augmentation de ce risque est bel et bien observée (RR: 1,90; IC à 95% de 1,69-2,13). Dix ans après l'utilisation, le risque de cancer du col de l'utérus invasif n'est plus accru (ICESCC 2007). Les chiffres de carcinome in situ étaient comparables, tout comme ceux chez les femmes HPV (papillomavirus humain) positives. Les données disponibles liées aux analyses en fonction de la composition hormonale des pilules étaient insuffisantes.

Dans la grande étude de cohorte de Hannaford (voir précédemment), l'incidence comme la mortalité du cancer du col de l'utérus invasif augmentaient chez les femmes prenant une contraception orale, mais la différence avec les non-utilisatrices n'était pas significative. Là encore, une augmentation du risque a été constatée avec la durée de l'utilisation (significativement accru à partir de 8 ans et plus) tout comme une diminution en fonction de la durée depuis la dernière utilisation (à partir de 15 ans après l'utilisation) (Hannaford 2007 et 2010).

GRADE

Le risque de cancer du col utérin et le risque de mortalité augment avec la prise de CHC au long cours (GRADE C)

4.1.1.3. Cancer de l'endomètre

De même, le risque de cancer de l'utérus (la grande majorité de ces cancers sont des cancers endométriaux) diminue avec la prise d'une contraception hormonale. Les données les plus récentes à ce sujet sont issues des publications de Hannaford. Il démontre, dans la cohorte entière comme dans la cohorte de médecins généralistes, une baisse significative de l'incidence de ces cancers. La mortalité par suite de cancer de l'utérus est également réduite de façon significative (tout juste non significative dans la cohorte de médecins généralistes) (Hannaford 2007 en 2010).

Ces résultats correspondent aux résultats d'une revue systématique d'études de cas-témoins et d'études de cohorte dans lesquelles un effet protecteur des associations estroprogestatives a été décelé à l'apparition d'un cancer de l'endomètre (Mueck 2010).

En raison d'un manque d'informations, il est impossible de se prononcer sur les préparations qui ne contiennent que des progestatifs.

GRADE

Les risques de cancer de l'endomètre et les risques de mortalité diminuent avec la CHC (GRADE C)

4.1.1.4. Cancer ovarien

Une méta-analyse de 45 études observationnelles montre un risque réduit de cancer ovarien chez les femmes prenant la pilule par rapport à celles qui ne la prennent pas (RR 0,73; IC à 95% de 0,70-0,76) (CGESOC 2008). La diminution du risque semble s'accroître avec la durée de la prise de la pilule (p pour la tendance $< 0,00001$) et se poursuit jusqu'à plus de 15 ans après l'arrêt de la prise.

Les publications de Hannaford montrent également, aussi bien dans la cohorte entière que dans la cohorte de médecins généralistes, une diminution de l'incidence et de la mortalité par suite de cancer ovarien (Hannaford 2007 et 2010). Là encore, l'incidence continue à diminuer en fonction de la durée de la prise de la contraception. Les différences entre les femmes prenant la pilule et celles qui ne la prennent pas en termes d'incidence du cancer restent là encore significatives jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la contraception.

Un effet protecteur a également été observé dans une étude observationnelle prospective européenne. Ici aussi, l'effet est le plus important chez les femmes qui utilisent la pilule pendant plus de 10 ans (Tsilidis 2011).

Bien que les mêmes remarques (incidence générale du cancer) puissent être faites ici, Les preuves d'un effet protecteur de la pilule contre le cancer ovarien restent fortes. Cet effet semble s'accroître avec la durée de la prise de la pilule et reste longtemps après l'arrêt de la contraception.

GRADE

Les risques de cancers de l'ovaire et de mortalité diminuent avec la CHC (GRADE B)

4.1.1.5. Cancer colorectal

Une méta-analyse des études observationnelles vient confirmer les données précédentes liées à un effet protecteur de la pilule contre le cancer colorectal: les femmes ayant pris la pilule présentaient un risque considérablement réduit de cancer colorectal par rapport aux femmes n'ayant jamais pris la pilule (RR: 0,82; IC à 95% de 0,74-0,92). La durée de la prise n'a semblé avoir aucune influence sur ce risque, mais les femmes ayant arrêté la pilule plus récemment (il y a moins de dix ans) ont montré une baisse plus importante de ce risque (RR: 0,46; IC à 95% de 0,30-0,71) (Fernandez 2001).

Ces données sont confirmées dans une méta-analyse plus récente (Bosetti 2009).

Les découvertes de Hannaford vont dans le même sens: dans la cohorte entière, l'incidence et la mortalité par suite de cancer colorectal étaient plus faibles chez les utilisatrices de pilule que chez celles ne l'ayant jamais prise; dans la cohorte de médecins généralistes, les différences n'étaient cependant pas significatives (Hannaford 2007 et 2010).

GRADE

Le risque de cancer colorectal et de mortalité diminue avec la CHC (GRADE C)

4.1.1.6. Affections hépatiques

4.1.1.6.1. Adénome hépatocellulaire

Il y a peu de données disponibles sur le risque d'affections hépatiques bénignes et les contraceptifs hormonaux. Une revue systématique (Cibula 2010) a trouvé quelques (anciennes) études cas-témoins. Deux anciennes études cas-témoins des années 70 rapportent un risque accru d'adénomes hépatocellulaires lié à la prise de contraception orale par rapport à l'absence de contraception orale. Une étude cas-témoins plus récente avec une contraception orale à plus faibles doses n'a relevé aucune différence significative.

4.1.1.6.2. Hyperplasie nodulaire focale

Deux études cas-témoins laissent entendre une corrélation entre la prise d'une contraception orale et une hyperplasie nodulaire focale en cas de prise à plus long terme (Cibula 2010).

Nous ne disposons pas de données en suffisance pour en tirer une quelconque conclusion.

4.1.1.6.3. Cancer hépato-biliaire

La même revue systématique a identifié 1 méta-analyse de 12 études cas-témoins qui évaluent le risque de carcinome hépatocellulaire. Un risque relatif poolé n'a précisément pas augmenté de façon significative. Quand une étude européenne récente a été exclue, une corrélation significative a toutefois été observée entre la prise d'une contraception orale et un carcinome hépatocellulaire et l'hétérogénéité a diminué.

La grande étude de cohorte britannique de Hannaford n'a pas pu établir de corrélation significative entre la prise d'un contraceptif hormonal et le cancer du foie ou de la vésicule biliaire.

GRADE

Le risque de tumeur bénigne du foie augment sous CHC ?

Le risque de carcinome hépatocellulaire augmente sous CHC ?

(GRADE C (très faible) (insufficient evidence))

4.1.1.7. Risque général de cancer

Une très grande étude de cohorte britannique réalisée à long terme avec plus de 45.000 participantes et plus de 1.000.000 femmes-années observées nous donne plus d'informations à ce sujet. (Hannaforde 2007). Entre 1968 et 1996, ces femmes ont été observées de manière intensive par leur médecin généraliste; une grande partie d'entre elles ont ensuite continué à être suivies, moins intensivement, dans les bases de données des National Health Services jusqu'en 2004. Les auteurs ont aussi bien rapporté des données issues de la « cohorte de médecins généralistes » (suivi moins long mais informations détaillées) que des données provenant de la cohorte entière (suivi plus long, mais informations moins détaillées). Dans la cohorte entière, l'incidence générale du cancer était significativement plus faible chez les femmes ayant pris un jour la pilule que chez les femmes ne l'ayant jamais prise (RR: 0,88; IC à 95% de 0,83-0,94); dans la cohorte de médecins généralistes, la différence n'était pas significative. Dans cette étude, les femmes ont pris la pilule pendant 44 mois en moyenne. Le risque de cancer était toutefois accru lors de la prise prolongée (RR pour la prise pendant 8 ans ou plus (vs aucune prise): 1,22; IC à 95% de 1,07-1,39). 75% des pilules utilisées dans l'étude contenaient 50 µg d'estrogène; 3% étaient des pilules de progestérone seule. Étant donné qu'une femme prend souvent différentes pilules contenant une dose différente d'estrogène au cours de sa vie, il était impossible d'effectuer une analyse de sous-groupe selon la composition de la pilule.

Des données de mortalité issues de cette étude (avec suivi prolongé jusqu'en 2007) ont également été publiées récemment. Elles viennent confirmer les données susmentionnées: dans la cohorte entière, la mortalité par suite de cancer était inférieure dans le groupe ayant pris un jour une contraception hormonale par rapport aux femmes n'ayant jamais pris la pilule (RR: 0,85; IC à 95% de 0,78-0,93); là encore, la différence n'était pas significative dans la cohorte de médecins généralistes (Hannaforde 2010).

Compte tenu des différences de l'incidence du cancer et de la prise de pilule d'un pays à l'autre, ces résultats doivent être interprétés avec la prudence qui s'impose. L'utilisation actuelle de la pilule a également évolué, avec d'un côté un passage aux hormones plus faiblement dosées et de l'autre un début plus précoce et donc une prise de pilule plus longue. Les effets de ces phénomènes sur l'incidence du cancer ne sont pas connus.

GRADE

Le risque de cancer et la mortalité par cancer diminue sous contraception hormonale (GRADE C (très faible))

4.1.1.8. Conclusion

La prise de la pilule est associée à une diminution du risque de cancer ovarien, de cancer de l'endomètre et de cancer colorectal (voir plus haut).

Le risque de cancer du col de l'utérus est cependant accru (voir plus haut), tout comme le risque de cancer du sein qui pourrait légèrement augmenter (voir plus haut).

L'effet net sur l'incidence de tous les cancers semble toutefois positif.

4.1.2. Que dit l'expert ?

4.1.2.1. Cancer du sein

4.1.2.1.1. Contraception estroprogestative et cancer du sein

Une méta-analyse d'études observationnelles datant de 2006 (WHO 2006) a trouvé un risque légèrement augmenté de cancer du sein parmi les utilisatrices actuelles de la pilule estroprogestative. Ce risque accru persiste jusqu'à 10 ans après l'arrêt de l'utilisation de cette médication. Cette augmentation légère de risque augmente avec la durée de l'utilisation. Il n'y a pas de lien entre l'âge d'instauration et le risque de cancer du sein, même si ce risque est plus élevé chez les patientes qui ont débuté la prise d'une contraception hormonale avant l'âge de 20 ans. Une autre méta-analyse de 2006 (Kahlenborn 2006) conclut également à un risque accru de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ayant pris la pilule lorsqu'on les compare à une population de femmes n'en ayant jamais pris. Selon cette étude, ce risque augmente si la pilule est prise avant la première grossesse menée à terme, surtout en cas de prise datant de plus de 4 ans avant cette première grossesse. Les données de cette méta-analyse ne s'attachent pas à différencier le rôle de la durée de l'utilisation et de la composition des différentes pilules. La grande étude de cohorte de Hannaford n'a révélé aucune différence significative entre les utilisatrices de pilule et les non-utilisatrices en termes de risque de cancer du sein (RR 0,98, IC à 95% : 0,87 à 1,10). Selon Hannaford, il ne semblerait y avoir aucun signe d'une relation entre la durée de l'utilisation ou la durée depuis la dernière utilisation (Hannaford, 2007 et 2010). Une méta-analyse récente de 12 études (Nelson 2012) a évalué le risque de cancer du sein chez des femmes de 40 à 49 ans. Cette étude démontre une absence de corrélation entre la prise antérieure de la pilule et le cancer du sein. Néanmoins, l'analyse d'un programme de dépistage du cancer du sein révèle une corrélation entre la prise de la pilule et le cancer du sein par rapport à la prise antérieure ou l'absence de prise de contraception estroprogestative. Les données du Royal College of General Practitioners du FSRH établissent un risque légèrement plus élevé de cancer du sein par suite de prise de la pilule mais ce risque disparaît 10 ans après l'arrêt de la pilule. Ces données n'ont pas inclus celles de l'étude de Hannaford.

4.1.2.1.2. Cas particulier d'antécédents familiaux et de mutations BRCA1 et BRCA2

4.1.2.1.2.1. Antécédents familiaux

Les femmes ayant une anamnèse familiale positive de cancer du sein n'ont pas de contre-indication à la prise de contraceptifs hormonaux estroprogestatifs. Différentes études observationnelles ont montré qu'il n'y a pas de différence d'incidence du cancer du sein entre les femmes avec une anamnèse positive et celles qui n'ont pas d'anamnèse positive (UKMEC). Ceci est confirmé par une revue systématique récente basée sur 10 grandes études observationnelles et une grande méta-analyse (Gaffield 2009a).

4.1.2.1.2.2. Mutation BRCA1 et BRCA2

Plusieurs études observationnelles semblent indiquer un risque accru de cancer du sein lorsque les patientes mutées utilisent une contraception estroprogestative. Néanmoins, ces études se contredisent parfois, ces deux études principales étant celles de Narod (2002) et celle de Haile (2006). Selon Narod, le risque pour les BRCA1 = OR 1,2 ; IC à 95% : 1,02 à 1,4 et pour les BRCA2 (mais Narod mentionne que la cohorte est très petite) = OR 0,94 ; IC à 95% : 0,72 à 1,24. Lorsque la contraception est utilisée pendant plus de 5 ans : OR pour les BRCA1 à 1,33 ; IC à 95% : 1,11 à 1,6. Il trouve pour une utilisation de plus de 5 ans un risque majoré essentiellement dans le groupe BRCA2 : OR 2,06 ; IC à 95% : 1,08 à 3,94. Une méta-analyse récente d'études observationnelles n'a pas trouvé de risque accru de cancer du sein chez les patientes porteuses d'une mutation génétique, même en cas d'utilisation prolongée. Néanmoins, la majorité des grands groupes qui suivent des patientes porteuses de mutations recommandent la prudence. Il en est ainsi dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ou dans les recommandations françaises pour les FAR (femmes à haut risque) de l'Institut Curie : pas d'utilisation prolongée de contraception hormonale chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 et BRCA2. Tant le NCCN que les groupes français de l'Institut Curie recommandent une non-utilisation des contraceptifs hormonaux, à l'exception du DIU

à la progestérone après 40 ans. Il est excessivement difficile de disposer des études avec une puissance statistiquement suffisante.

4.1.2.1.3. Contraception à base de progestatif seul

Une méta-analyse d'études observationnelles (WHO 1996) montre une tendance comparable des minipilules et des pilules estroprogestatives, à savoir un risque de cancer du sein légèrement majoré jusqu'à 10 ans après l'arrêt de l'utilisation. Ce risque ne s'associe pas à une majoration statistiquement significative mais on observe un manque de puissance statistique dans la majorité des études.

4.1.2.1.4. Stérilet à la progestérone

Plusieurs études ont montré une absence d'augmentation de risque majoré de récurrence chez les femmes ayant eu un cancer du sein et une absence d'augmentation d'incidence en prévention primaire pour les femmes n'ayant pas eu de cancer du sein. Une étude belge publiée dans *Fertility Sterility* (Trinh 2008) a montré, quant à elle, une légère augmentation du risque de récurrence. En règle générale, le stérilet à la progestérone ne provoque pas de majoration du risque de cancer du sein parmi les données de la littérature. Après cancer du sein, il doit être discuté en fonction du type histologique de cancer, de la durée de l'utilisation et d'éventuelles interactions non démontrées avec une hormonothérapie.

4.1.2.2. Cancer du col de l'utérus

Dans l'étude de cohorte de Hannaford, l'incidence comme la mortalité du cancer du col de l'utérus est accrue chez les femmes utilisatrices d'une contraception estroprogestative (RR 1,33 ; IC à 95% : 0,92 à 1,91). Ces données concernent l'ensemble de la cohorte. Dans la cohorte première suivie par les généralistes = RR 1,49 ; IC à 95% : 0,97 à 2,28. Une augmentation du risque a été constatée avec l'augmentation de la durée d'utilisation, augmentation accrue à partir de plus de 8 ans d'utilisation. On observe également une diminution du risque en fonction du nombre d'années d'arrêt depuis la dernière utilisation (Hannaford, 2007 et 2010). Ce même type de résultats est observé dans une méta-analyse d'études observationnelles (ICESCC 2007). Cette méta-analyse note une augmentation du risque de cancer de l'utérus avec la durée de la prise de la contraception estroprogestative et une diminution en fonction de la date d'arrêt. Une prise de contraception hormonale estroprogestative pendant moins de 5 ans n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du col. Par contre, une prise de plus de 5 ans est associée à un risque relatif (RR 1,9 ; IC à 95% : 1,69 à 2,13). Dix ans après arrêt de l'utilisation, il n'y a pas plus d'augmentation du risque.

4.1.2.3. Cancer de l'endomètre

Le risque de cancer de l'utérus et la majorité des cancers de l'utérus sont des cancers de l'endomètre. Pour les carcinosarcomes et les sarcomes, il y a trop peu de données dans la littérature. Le risque de cancer de l'endomètre diminue avec la prise d'une contraception estroprogestative. Les données les plus récentes dans la littérature sont issues des publications de Hannaford (2007 et 2010). Dans la cohorte entière, comme dans la cohorte suivie par les médecins généralistes, on observe une diminution significative de l'incidence des cancers endométriaux suite à la prise de la contraception estroprogestative. La mortalité par cancer de l'endomètre est également réduite de manière statistiquement significative. Ces résultats correspondent aux résultats d'une revue systématique d'études de cas témoins et d'étude de cohorte (Mueck 2010). Dans la littérature, on observe très peu de données pour les contraceptifs à base de progestatif exclusif et le peu de données semble démontrer une réduction d'incidence pour le stérilet à la progestérone.

4.1.2.4. Cancer ovarien

Une méta-analyse de 45 études observationnelles montre un risque réduit de cancer de l'ovaire chez les patientes prenant une pilule estroprogestative par rapport aux non-utilisatrices (RR 0,73 ; IC à 95% : 0,7 à 0,76) (CGESOC 2008). La diminution du risque de cancer ovarien s'accroît avec la durée de la prise de la contraception et se poursuit jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la prise. Les publications de Hannaford (2007 et 2010) confirment la même tendance (RR 0,54 ; IC à 95% : 0,4 à 0,7). Là en-

core, l'incidence continue à diminuer en fonction de la durée de la prise de la contraception. Les différences restent statistiquement significatives entre les utilisatrices et les non-utilisatrices jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la contraception. Une étude prospective observationnelle récente (Tsilidis 2011) confirme cet effet protecteur de la pilule. Cette réduction d'incidence de cancer de l'ovaire semble aussi présente chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 et BRCA2.

4.1.2.5. Cancer colorectal

Une méta-analyse des études observationnelles vient confirmer les données antérieures ayant démontré un effet protecteur de la prise de la pilule estroprogestative contre le cancer colorectal (Bosetti 2009). Les femmes ayant pris la pilule présentent un risque diminué de cancer colorectal par rapport aux femmes ne l'ayant jamais prise (RR 0,82 ; IC à 95% : 0,74 à 0,92). La durée de la prise n'a pas semblé avoir une influence sur ce risque mais les femmes ayant arrêté la pilule plus récemment (moins de 10 ans) exhibent une réduction importante du risque de cancer colorectal selon Fernandez (RR 0,46 ; IC à 95% : 0,30 à 0,71).

4.1.2.6. Cancer hépatocellulaire et vésicule biliaire

La base des données est représentée par l'étude de cohorte britannique de Hannaford et n'a pu établir de corrélation significative entre la prise d'une contraception estroprogestative et le cancer du foie ou de la vésicule biliaire. Parmi les autres données de la littérature qui sont rares, une méta-analyse de 12 études cas témoins (Cibula 2010) montre un risque poolé non accru. Par contre, après exclusion d'une étude européenne, une corrélation positive significative a été observée entre la prise d'une contraception et la survenue d'un cancer hépatobiliaire.

4.1.2.7. Mélanomes cutanés

Le rôle des contraceptifs hormonaux dans l'étiologie et la majoration du risque de mélanome cutané a été très controversé au cours des 20 dernières années. Les premières études, qui sont des études cas contrôles, n'ont pas montré d'augmentation de risque ni d'association entre la prise de contraception et le mélanome. Par contre, l'étude de Koomen (2009), étude de cas contrôles, montre une association statistiquement significative entre la prise de la contraception orale et la survenue d'un mélanome. Le peu de puissance statistique de ces études ne permet pas, à l'heure actuelle, de tirer de conclusion.

4.1.2.8. Cancer de la thyroïde

La littérature est pauvre. Il existe une grande étude prospective de cohorte US NIH AARP diet and health study (Schonfeld 2011) qui a étudié 312 cancers de la thyroïde chez 187.865 femmes. Cette étude montre que chez les utilisatrices d'une contraception orale pendant 10 ans ou plus, le risque de cancer de la thyroïde est diminué (RR 0,48 ; IC à 95% : 0,28 à 0,84) ($p=0,01$).

4.1.2.9. Conclusion

Tableau 11. Tableau récapitulatif

Type cancer	Type étude	Résultats
Cancer du sein	Hannafor, 2007 C study Kahlenborn, 2006 Metaanalysis Nelson , 2012 Metaanalysis	Full cohort – RR : 0,98 (IC à 95% : 0,87-1,10) GP cohort – RR : 1,02 (IC à 95% : 0,88-1,2) RR : 1,19 (IC à 95% : 1,09-1,29) RR : 1,08 (IC à 95% : 0,96-1,23)
Cancer du col de l'utérus	Hannafor, 2007	Full cohort – RR : 1,33 (IC à 95% : 0,92-1,94) Primary care cohort – RR : 1,49 (IC à 95% : 0,97-2,28)
Cancer de l'endomètre	Hannafor, 2007	Full cohort – RR : 0,58 (IC à 95% : 0,42-0,79) Primary care cohort – RR : 0,47 (IC à 95% : 0,27-0,81)
Cancer ovarien	Hannafor, 2007	Full cohort – RR : 0,54 (IC à 95% : 0,40-0,71) Primary care cohort – RR : 0,51 (IC à 95% : 0,33-0,78)
Cancer colorectal	Hannafor, 2007 Bosetti, 2009 Metaanalysis	Full cohort – RR : 0,72 (IC à 95% : 0,58-0,9) Primary care cohort – RR : 0,85 (IC à 95% : 0,59-1,2) RR : 0,82 (IC à 95% : 0,69-0,97)
Hépatocarcinome + voies biliaires	Cibula, 2010 Observational studies Hannafor, 2007	RR : 1,57 (IC à 95% : 0,96-2,54) Full cohort – RR : 0,55 (IC à 95% : 0,26-1,17) GP cohort – RR : 1,11 (IC à 95% : 0,37-3,3)
Mélanomes	Koomen, 2009 Cas contrôle	Augmentation risque relatif RR : 1,42 (IC à 95% : 1,19-1,69)
Cancer de la thyroïde	Schonfeld, 2011 (étude cohorte)	RR : 0,48 (IC à 95% : 0,28-0,84) (p=0,01)

4.1.3. Conclusion du jury

L'expert se base sur les mêmes études que celles retenues par la revue de la littérature, dont Hannafor 2007 et 2010 et aboutit la plupart du temps aux mêmes conclusions.

Pour le risque des différents cancers : le niveau de preuve est très bas (GRADE C) ou modéré (GRADE B). Cette observation découle du fait qu'il n'existe aucune étude contrôlée avec placebo.

Les types de pilules sont rarement spécifiés dans les études. Il faut noter que le dosage, la précocité et donc la longueur de prise de pilule ont changé au cours du temps.

4.1.3.1. Cancer du sein

Les études montrent que la prise de la pilule est associée à une augmentation légère du risque, très peu significative. Dix ans après avoir arrêté la pilule, ce petit risque supplémentaire de développer un cancer du sein disparaît.

Étant donné que le RR est extrêmement faible dans la population générale (en dehors des groupes à risque), il n'y a pas de raison d'éviter de prescrire des COC.

Il n'y a pas d'évidence d'augmentation du risque de cancer pour les POP (minipilule, DIU-lévonorgestrel).

Antécédents familiaux

D'après une étude (Gaffield 2009a), les femmes qui ont une anamnèse familiale positive de cancer du sein n'ont pas de contre-indication à la prise d'une contraception estroprogestative. Cette affirmation est toutefois à nuancer fortement en fonction du nombre d'antécédents familiaux.

Femmes avec mutations BRCA1, BRCA2 : (GRADE C)

Si un BRCA est présent, un usage longue durée ou un usage après 40 ans est déconseillé (NCCN, FAR). La CHC est admise pour les nullipares de moins de 40 ans. Etant donné la confusion qui règne au sujet de l'augmentation du risque, UKMEC 2009 recommande que la pilule soit contre-indiquée pour les porteuses de gène BRAC1 ou BRAC2 (GRADE C).

En ce qui concerne les progestatifs seuls (minipilules) (GRADE C) :

On n'observe pas d'augmentation de risque significative ni d'augmentation du risque de mortalité avec la minipilule. (Hannaford 2007 et 2010).

DIU à la progestérone :

Plusieurs études ont montré une absence d'augmentation du risque de cancer du sein et une absence de risque majoré de récurrence chez les femmes ayant eu un cancer du sein.

Une étude belge (Trinh 2008) a, elle, montré une augmentation du risque de récurrence du cancer du sein lors de l'utilisation du DIU à la progestérone.

L'expert estime qu'il peut être recommandé chez la femme à haut risque. Après cancer du sein son utilisation doit être discutée en fonction du type histologique de cancer, de la durée d'utilisation et d'éventuelles interactions non démontrées avec une hormonothérapie.

4.1.3.2. Cancer du col de l'utérus

L'effet sur l'incidence dépend de la durée : une prise de contraception hormonale estroprogestative pendant moins de 5 ans n'est pas associée à une augmentation du risque du cancer du col.

A partir de 5 ans, on observe une augmentation du risque liée à la durée de la prise (ICESCC 2007).

L'étude d'Hannaford met en évidence une augmentation du risque de mortalité.

Ce risque disparaît après 10 à 15 ans d'arrêt.

Il manque des études comparant les utilisatrices pilule vaccinées avec les non-utilisatrices vaccinées ainsi que sur le rôle du préservatif.

4.1.3.3. Cancer de l'endomètre

On observe une baisse significative de l'incidence et de la mortalité.

En ce qui concerne les progestatifs seuls, on n'a pas d'information suffisante pour se prononcer.

Il serait utile de suivre l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

4.1.3.4. Cancer ovarien

La diminution du risque est significative et est liée à la durée de la prise, elle se poursuit plus de 15 ans après l'arrêt.

La diminution du risque de mortalité est également liée à la durée de la prise, la diminution du risque persiste plus de 15 ans après l'arrêt de la pilule.

Il n'existe aucune donnée relative aux POP.

Pour les femmes porteuses du BRCA1 et BRCA2 il y a une diminution du risque de cancer de l'ovaire. (Tsilidis 2011) (GRADE B).

4.1.3.5. Cancer colorectal

Incidence

Le risque en termes d'incidence est réduit, pertinent et statistiquement significatif (GRADE C).
Il n'existe aucune donnée relative aux POP.

4.1.3.6. Adénome hépatocellulaire

Vu la conclusion de l'étude bibliographique « *Deux anciennes études cas-témoins des années 70 rapportent un risque accru d'adénomes hépatocellulaires lié à la prise de contraception orale par rapport à l'absence de contraception orale. Une étude cas-témoins plus récente avec une contraception orale à plus faibles doses n'a relevé aucune différence significative.* », le jury conclut qu'il y a très peu d'études concluantes et qu'il existe peut-être un risque (légèrement) accru pour l'incidence et la mortalité.

4.1.3.7. Hyperplasie nodulaire focale

Les études sont hétérogènes, et ne sont pas unanimes quant à l'augmentation du risque.

4.1.3.8. Cancer hépatobiliaire

Les études ne sont pas suffisantes pour prendre une décision (GRADE C).

La plus récente étude (Hannaford 2007) ne montre pas de corrélation significative entre la prise d'un contraceptif hormonal et le cancer du foie ou de la vésicule biliaire.

4.1.3.9. Cancer de la thyroïde

Il y a peu d'études de cohortes qui évaluent le lien entre le cancer de la thyroïde et la prise d'une contraception hormonale. Une seule étude montre une augmentation du risque de l'incidence.

4.1.3.10. Conclusion

Le jury suit l'étude bibliographique, qui dit que :

La prise de la pilule est associée à une diminution du risque de cancer ovarien, de cancer de l'endomètre et de cancer colorectal.

Le risque de cancer du col de l'utérus est cependant accru, tout comme le risque de cancer du sein qui pourrait légèrement augmenter.

L'effet net sur l'incidence de tous les cancers semble toutefois positif.

4.2. Quel est le risque thromboembolique veineux lié aux différents moyens contraceptifs hormonaux ?

4.2.1. Que dit la littérature ?

4.2.1.1. Risque accru de thromboembolie veineuse

4.2.1.1.1. Associations estroprogestatives

Méta-analyse

Une méta-analyse d'études observationnelles (cohortes et cas-témoins) (Manzoli 2012) évalue le risque de thromboembolie veineuse lié à la prise de contraceptifs oraux combinés. Le risque de TEV a augmenté avec la prise de contraceptifs oraux combinés. Le risque est plus élevé au cours de la première année de la prise. Le risque persiste lorsque l'on ne considère que les contraceptifs combinés contenant de l'éthinylestradiol < 50 µg.

Toutes les pilules combinées étudiées (contenant lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, drospirénone et acétate de cyprotérone) sont associées à un risque accru.

Par rapport aux pilules combinées contenant du lévonorgestrel, le risque est supérieur avec le désogestrel, le gestodène, la drospirénone et l'acétate de cyprotérone.

Dernières études : Lidegaard 2011

La plus grande étude a été réalisée au Danemark (Lidegaard 2011). Cette étude a impliqué toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans ne présentant aucune malignité, aucune affection cardiovasculaire ni grossesse. Les premiers résultats de cette étude (période couverte : 1995-2005) ont été publiés en 2009 et repris dans la méta-analyse ci-dessus de Manzoli 2012.

Quelques moyens de contraception plus récents (dont la drospirénone) n'étaient que depuis récemment sur le marché.

En 2011, l'étude de Lidegaard a été mise à jour et le design a été légèrement adapté pour répondre aux critiques sur la première publication : en étendant la période d'étude de 2001 à 2009, mais avec une information complète sur l'utilisation de la pilule depuis 1995, on a pu inclure plus de femmes prenant un contraceptif plus récent depuis plus longtemps et ainsi contrer le risque de « left censoring bias ». Les résultats de cette nouvelle publication sont entièrement conformes à ceux de la première publication datant de 2009.

En 2011, les auteurs ont eu accès à plus de 8.000.000 années-personnes et les chiffres d'incidence de thrombose étaient comparables (8,18/10.000 années-personnes chez les utilisatrices de pilule versus 3,65/10.000 années-personnes chez les non-utilisatrices), mais aucune analyse statistique n'a été effectuée pour le groupe regroupant toutes les utilisatrices de contraception.

Dans les deux publications, on a constaté un risque réduit de TEV avec les pilules plus faiblement dosées en estrogènes, mais ces différences n'étaient pas toujours significatives. Lorsque les pilules combinées sont comparées entre elles sur la base de leur composition de progestatif, le risque s'est avéré être le plus faible avec la noréthistérone et le lévonorgestrel (combiné à une dose d'estrogène de 30-40 µg). Tous les progestatifs de troisième génération et la drospirénone et la cyprotérone, même combinés à une plus faible dose d'estrogènes (20 µg éthinylestradiol) étaient liés à un risque plus élevé de TEV qu'avec le lévonorgestrel (combiné avec une dose d'estrogène de 30-40 µg). Notez que les pilules combinées contenant de la noréthistérone et du norgestimate n'ont pas été associées à un risque de TEV significativement plus élevé que la pilule combinée contenant du lévonorgestrel (Lidegaard 2009, Lidegaard 2011).

Dernières études : FDA 2011

Une seconde étude qui n'apparaît pas dans la méta-analyse est l'étude de la FDA réalisée en 2011. La FDA américaine a effectué une étude observationnelle rétrospective sur base de données issues de banques de données de grands programmes de santé publiques et privés. Les données de plus de 800.000 femmes âgées de 10 à 55 ans ont été rassemblées pour la période 2001-2007 et ont fourni au total 898.250 années-personnes d'exposition à des associations estroprogestatives à visée contraceptive.

Par rapport au lévonorgestrel (en association avec 30 µg d'éthinylestradiol), le risque de thromboembolie veineuse était significativement plus élevé avec des pilules contenant de la drospirénone. De même, par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate comme progestatif, le risque de thromboembolie veineuse était significativement plus élevé avec les pilules contenant de la drospirénone (RR=1,74 ; IC à 95%: 1,42-2,14). (FDA 2011).

La FDA a également comparé le risque de TEV du dispositif transdermique avec celui des anciens contraceptifs (contenant du lévonorgestrel, de la noréthindrone ou du norgestimate comme progestatif). Quand seul du lévonorgestrel (en association avec 30 µg d'éthinylestradiol) a été utilisé comme comparateur, les différences ne se sont pas avérées significatives. L'on a toutefois constaté un risque de thromboembolie veineuse significativement accru avec le dispositif transdermique par rapport à tous les anciens contraceptifs (RR = 1,55 ; IC à 95% : 1,17-2,07), risque qui est également resté significativement élevé après la première année (FDA 2011).

La FDA a également comparé pour la première fois le risque de thromboembolie veineuse de l'anneau vaginal avec celui des anciens contraceptifs (contenant du lévonorgestrel, de la noréthindrone ou du norgestimate comme progestatif). Quand seul du lévonorgestrel (en association avec 30 µg d'éthinylestradiol) a été utilisé comme comparateur, les différences ne se sont pas avérées significatives. L'on a toutefois constaté un risque de thromboembolie veineuse significativement accru avec l'anneau vaginal par rapport à tous les anciens contraceptifs (RR = 1,56 ; IC à 95 % : 1,02-2,37)

Dernières études : Lidegaard 2012a

En 2012, Lidegaard a publié de nouvelles informations principalement sur la contraception hormonale non orale. Une fois de plus, aucun risque accru n'a été constaté avec les pilules combinées contenant du norgestimate par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel.

Sur la base d'un nombre limité d'années-femmes, l'on constate un risque accru de TEV avec le patch contraceptif et l'anneau vaginal par rapport à l'absence de ces contraceptions. Par rapport à la pilule combinée contenant du lévonorgestrel, le risque inhérent au patch présente une augmentation marginalement significative et le risque inhérent à l'anneau vaginal est significativement accru.

GRADE

- *Le risque de TVE augment sous CHC*

- *Le risque de TVE est plus élevé sous COC contenant drospirénone, désogestrel et cyprotérone qu'avec COC contenant lévonorgestrel*

(GRADE B)

Le risque de TVE augmente avec la dose d'éthinylestradiol (GRADE C (très faible)).

4.2.1.1.2. Progestatifs seuls

L'étude de Lidegaard sur le risque TEV des contraceptifs hormonaux (Lidegaard 2011) incluait également un très petit groupe d'utilisatrices de la pilule minidosée. Aucune augmentation significative du risque de TEV n'a été constatée avec le désogestrel.

Sur la base d'un nombre limité d'années-femmes, l'étude nationale de cohorte de Lidegaard 2012a ne constate aucun risque accru lié à l'utilisation d'un implant progestatif.

Aucun risque accru de TEV n'a pas non plus été constaté avec le stérilet hormonal. Par rapport aux utilisatrices d'une pilule combinée contenant du lévonorgestrel, le risque de TEV est significativement plus faible avec le stérilet hormonal.

Il n'existe aucune étude de cohorte décrivant le risque de TEV avec la piqûre contraceptive (acétate de médroxyprogestérone). Une récente méta-analyse a comparé les résultats de deux études cas témoins plus petites, qui ont évalué le risque de TEV à l'utilisation d'un progestatif retard injectable. Il semblait y avoir une corrélation entre un progestatif retard injectable et un risque accru de TEV, par rapport à une non-utilisation (ajusté RR = 2,67 ; IC à 95 % : 1,29-5,53) (Mantha 2012). Il convient de mener plus d'études (plus larges) pour pouvoir tirer une conclusion définitive.

GRADE

Le risque de TEV n'augmente pas sous contraception progestative seule (GRADE C)

4.2.2. Que dit l'expert ?

Dans le cadre d'études épidémiologiques concernant les contraceptifs et les thromboses, certains montrent parfois un «*healthy user effect*» (*biais de l'utilisatrice en bonne santé*) chez les consommatrices de lévonorgestrel. Ces patientes sont dignes de confiance et en bonne santé : leur incidence TEV ne présente aucune relation avec le temps et elle est plus basse que prévu (Lidegaard 2009). Dans la bibliographie, on mentionne également le *healthy survivor effect*, qui veut que l'on reste critique par rapport aux chiffres de mortalité des utilisatrices de la pilule. Les malades prennent (prenaient) et ne reçoivent (ne recevaient) aucune pilule ; bien souvent, les fumeurs non plus ne recevaient pas de pilule. Par ailleurs, la *prescription préférentielle* représente un autre phénomène dérangent, mais moins important. En raison d'un avantage allégué, une population à risque peut être amenée à se tourner vers une pilule déterminée. Ainsi, en comparaison avec les autres pilules, celles contenant de la drospirénone, présentaient l'avantage allégué de faire perdre du poids. L'étude EURAS, probablement l'une des meilleures études de pharmacovigilance, a montré un pourcentage plus élevé d'obèses chez les consommatrices de drospirénone (Dinger 2007).

Le calcul des risques relatifs devrait être exprimé en *pertinence clinique*. Alors que personne ne remet en question la pertinence clinique des effets de la pilule sur la thrombose veineuse (risque relatif ≥ 4), la pertinence clinique d'un risque relatif < 2 est moins évidente (par exemple, la différence entre les progestagènes ou l'effet de certaines pilules sur la thrombose artérielle). La pertinence et les intervalles de confiance sont naturellement élevés en fonction de la taille de la population prise en compte, et un résultat significatif ne possède, en soi, aucune valeur clinique.

Remarques critiques concernant la probabilité biologique

Biologiquement parlant, il existe une association entre les estrogènes et la thrombose. Dans les méthodes de contraception contenant uniquement des progestagènes (à l'exception possible du DMPA), on ne constate pas d'augmentation du risque de thrombose. Toutefois, l'étude bibliographique conclut aussi que dans le groupe se situant en dessous de $< 50 \mu\text{g}$ éthinyloestradiol, on ne trouve pas de preuves suffisantes permettant d'établir un effet proportionnel entre la dose et le risque de thrombose veineuse. Cette donnée épidémiologique est inattendue du point de vue biologique et peut être attribuée à une confusion (à savoir : les utilisatrices récentes reçoivent le plus souvent une pilule contenant $20 \mu\text{g}$ éthinyloestradiol, alors que, essentiellement, après une période de mauvais contrôle de cycle, elles passent à une pilule plus forte, contenant $35\text{-}50 \mu\text{g}$ d'éthinyloestradiol). Un risque proportionnel à la dose d'éthinyloestradiol a bien été observé pour l'infarctus du myocarde et peut-être même pour les thromboses artérielles (Lidegaard 2012b).

S'il existe un lien entre certains progestagènes et la thrombose, il peut être attribué à deux éléments : 1) la conversion du progestatif concerné en métabolites à bioactivité estrogénique (les pro-

gestagènes se trouvent en haut de la cascade stéroïdienne) et/ou 2) la liaison des progestagènes aux récepteurs d'estrogène (ER- α ou ER- β). Nous ne disposons que de très peu de données à ce sujet. Paradoxalement, il existe une seule étude selon laquelle l'acétate de noréthistérone génère environ 6 μg d'éthinylestradiol par mg chez les femmes postménopausées (Kuhn 1997) ; or on sait qu'effectivement, l'acétate de noréthistérone réduit les bouffées de chaleur chez ces patientes. D'un autre côté, par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel (voir bibliographie), l'acétate de noréthistérone n'augmente pas le risque de thrombose veineuse, peut-être parce que le healthy user effect vaut aussi pour les consommatrices de pilules contenant de l'acétate de noréthistérone.

Certaines données épidémiologiques sont toutefois biologiquement plausibles. Quelques preuves issues d'études randomisées montrent que les pilules au désogestrel possèdent un effet estrogénique plus important sur le foie (par exemple, une plus haute concentration de SHBG, une concentration inférieure en protéines S) que les pilules contenant du lévonorgestrel (Van Rooijen 2004).

Les pilules à l'estradiol n'entrent pas en ligne de compte dans l'aperçu bibliographique, parce qu'il n'existe encore aucune donnée en rapport avec les paramètres des résultats cliniques. Biologiquement parlant, leur estrogénicité hépatique est moindre, et elles peuvent être considérées comme une catégorie intermédiaire entre les pilules combinées éthinylestradiol et les pilules contenant uniquement des progestagènes. Malheureusement, les données en rapport avec la thrombose proviennent encore, dans ce cas également, sans doute de recherches observationnelles antérieures plutôt que d'études cliniques en bonne et due forme.

En conclusion, les données épidémiologiques concernant les pilules combinées et la thrombose sont parfois biologiquement plausibles, mais pas toujours. Alors que nous poursuivons notre recherche de mécanismes biologiques, les données épidémiologiques doivent être interprétées avec prudence.

Les données de Lidegaard et al. montrent que l'incidence de la thrombose veineuse chez les patientes n'utilisant pas la pilule est comprise entre 7/100.000 « années-femmes » chez les adolescentes et 58/100.000 chez les femmes âgées de 45-49 ans, soit une augmentation relative de > 8 , ce qui est plus élevé que l'effet de la pilule combinée (augmentation relative de 1,6-5,7 selon la composition) (Lidegaard 2011b). Quant à l'incidence de la thrombose artérielle, elle est multipliée par 19 chez les femmes de 45-49 ans par rapport aux femmes de 15-19 ans (les auteurs n'ont pas fourni de chiffres séparés concernant les femmes qui ne prennent pas la pilule) (Lidegaard 2012). Cela signifie que les risques relatifs doivent être convertis en *risques absolus par catégorie d'âge*. Dans le cas d'un risque de 0,1% de thrombose veineuse (à savoir une incidence de 100 pour 100.000 années-femmes) considéré comme un *drapeau rouge*, l'incidence de thrombose veineuse chez les utilisatrices de pilules combinées se traduit alors par un risque cliniquement pertinent à partir de 35 ans (121 par 100.000 années-femmes âgées de 35-39 ans, 152 pour les 40-44 ans et 208 chez les 45-49 ans) (Lidegaard 2011). Une conclusion clinique possible serait de dire que les pilules combinées contenant de l'éthinylestradiol ne constituent pas le choix idéal pour les femmes à partir de 35 ans, et sont relativement contre-indiquées à partir de 45 ans. Cette recommandation n'est pas neuve, mais il convient peut-être de la souligner à nouveau.

L'IMC est une question complexe, parce que les données à son sujet sont controversées (Trussell 2008). Au Royaume-Uni, la directive pour les prescripteurs « UK MEC 3 » concernant les IMC ≥ 35 et les pilules combinées est que seuls les spécialistes peuvent les prescrire et que les désavantages sont généralement plus importants que les avantages. Cette conclusion se base sur une étude britannique qui a décelé un risque relatif de 2,2 par rapport à un IMC de 25-29, mais l'étude n'envisageait pas les non-utilisatrices de pilules. Dans tous les cas, les risques relatifs ne semblent pas tels qu'ils doivent mener à des limitations cliniques. Mais ils peuvent toutefois durcir la recommandation que nous venons de citer à propos de l'âge, à savoir que pour les patientes obèses âgées de ≥ 35 ans, les pilules combinées à l'éthinylestradiol sont relativement contre-indiquées.

C'est une *prédisposition génétique*, la thrombophilie, qui constitue le prédicteur clinique le plus important de la thrombose chez les patientes sous anticoncepteurs. Une étude néerlandaise montre que le risque relatif de thrombose chez les femmes atteintes de thrombophilie est 10 fois plus élevé durant la première année de prise de la pilule (Bloemenkamp 2000). Si, pour le moment, un dépistage de la thrombophilie ne semble pas intéressant du point de vue d'un rapport coûts/risques dans les familles présentant des antécédents de thrombose (Grimes 2012), il doit toutefois être envisagé sérieusement face à d'autres critères significatifs (par exemple : relations au premier degré, >2 membres de la famille, thrombose < 25 ans, thrombose artérielle). En général, il convient d'être encore davantage sur ses gardes lorsque plusieurs membres de la famille développent une thrombose étant jeune. Dans ce cas, on procèdera à une nouvelle appréciation clinique.

En guise de conclusion, les recommandations cliniques en rapport avec la pilule doivent être fondées sur les risques absolus d'un ou plusieurs facteurs de risque. Elles doivent prendre en compte les *parcours* des patientes au lieu de se concentrer sur les différences cliniques peu pertinentes en matière de risques. Par exemple,

- Avant la prescription d'une pilule, il est nécessaire d'effectuer une anamnèse concernant les antécédents personnels et familiaux de thrombose. Les pilules combinées ne peuvent être conseillées en cas d'antécédent personnel. Face à des antécédents familiaux évidents, une vigilance clinique supplémentaire est nécessaire et la patiente doit être informée des signaux d'alarme (douleur dans les mollets ou dans la poitrine, etc.).
- En attendant de disposer de davantage de données à propos des pilules à l'estradiol, ce sont les pilules contenant 20-30 µg d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel qui constituent le premier choix. Les autres pilules ou moyens de contraception (anneau, patch) peuvent être prescrits sur indication ou en cas d'intolérance.
- Les pilules combinées à l'éthinylestradiol ne constituent plus le choix idéal à partir de 35 ans, et il vaut mieux les éviter à partir de 45 ans.
- Les pilules combinées sont contre-indiquées chez les femmes à partir de 35 ans présentant une obésité morbide (IMC ≥ 35) et/ou fumant au moins 15 cigarettes par jour.

Les pilules contenant > 30 µg peuvent être considérées comme des pilules thérapeutiques ne pouvant être utilisées que pendant une courte période. Elles ne peuvent constituer un contraceptif au long cours. Les pilules contenant de l'acétate de cyprotérone appartiennent à cette catégorie.

Un autre expert signale que le risque de TEV chez la femme d'âge reproductif est estimé à 5 à 10 cas p 100.000 années-femmes (Folia Pharmacotherapeutica février 2013). Le risque peut être *acquis* : âge plus élevé, obésité, immobilité, tabagisme, interventions chirurgicales, cancer (etc...), mais également *congénital*, du fait d'une mutation génétique (facteur V Leiden, prothrombine, antithrombine, Protéine C, Protéine S, voire MTHFR (Hyperhomocystinémie)). Dans ce contexte de risque plus élevé de TEV, on parle de *thrombophilie*. La CHC, du fait de son contenu estrogénique entraîne un accroissement du risque de TEV proportionnel à la dose d'éthinylestradiol (50>30-40>20 µg/jour) du fait d'un effet procoagulant surtout hépatique et augmentant essentiellement la résistance à la protéine C activée. La présence dans la combinaison estroprogestative d'un progestatif androgénique (1^{re} et 2^e générations) bride l'effet estrogénique tandis que les progestatifs non- ou même anti-androgéniques (3^e et 4^e générations) n'ont pas cette capacité. Dès lors, les estroprogestatifs contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel entraînent un accroissement du risque de TEV de 2 à 3 fois (20 cas par 100.000 années-femmes environ) par rapport aux non-utilisatrices et ceux contenant les progestatifs de 3^e- 4^e génération entraînent un doublement du risque par rapport au levonorgestrel (environ 40 cas par 100.000 années-femmes). Cet accroissement est surtout marqué pendant les 6 à 12 premiers mois d'utilisation, et se manifeste aussi bien pour les CHC orales que transdermiques ou vaginales. Le risque plus élevé des patientes thrombophiles se voit accru par la prise d'une CHC (Chan 2004, Tchaikovski 2010). Il est important de remarquer que la grossesse entraîne une augmentation du risque de TEV de 6 à 10 fois et les 6 premières semaines du post-partum, une augmentation jusqu'à 22 fois (Sultan 2012) (de 60 à 300 cas environ par 100.000 années-femmes). Ceci montre l'importance d'une contraception face aux grossesses non désirées, particulièrement chez la femme thrombophile. La recherche du risque thrombophile par l'analyse des facteurs génétiques est relati-

vement chère et ne sera envisageable en routine avant d'administrer une CHC que lorsque la technique par Microarray à diagnostic multiple sera implémentée, et de prix accessible. Actuellement, les critères de recherche d'une thrombophilie congénitale sont les suivants :

- 1) histoire personnelle de TEV
- 2) membre(s) de la famille de moins de 45 ans ayant présenté une TEV
- 3) histoire familiale de TEV pendant la grossesse, sous pilule contraceptive contenant un estrogène, ou au cours d'un traitement hormonal de la ménopause contenant des estrogènes
- 4) membre(s) de la famille présentant une mutation connue d'un gène de thrombophilie (Grody 2001).

En conclusion, la contraception hormonale chez les femmes à risque de TEV ne devrait pas contenir d'estrogènes.

4.2.3. Conclusions du Jury

Tableau 12. Synopsis des risques pour les femmes sous contraceptifs oraux combinés (COC) et du risque de thromboembolie veineuse (données du Committee on Safety of Medicine de 1999) (Heinemann 2007)

Population	Incidence TEV /100.000 années-femmes	Risque relatif
Femmes non enceintes non-utilisatrices	5	–
Femmes sous COC au lévonorgestrel ou noréthistérone	15	Multiplié par 3
Femmes sous COC au gestodène ou désogestrel	25	Multiplié par 5
Femmes enceintes non-utilisatrices	60	Multiplié par 12

Tableau 13. Synopsis des risques pour les femmes sous contraceptifs oraux combinés (COC) et du risque de thromboembolie veineuse (données EURAS de 2007) (Dinger 2007)

Population	Incidence TEV /100.000 années-femmes
Femmes non enceintes non-utilisatrices	44 (24–73)
Femmes sous COC contenant du drospirénone	91 (59–133)
Femmes sous COC contenant du lévonorgestrel	80 (52–117)
Autres COC non spécifiés	99 (74–130)
Femmes enceintes non-utilisatrices	291 (60–828)

Il est utile de rappeler que le risque de TEV chez les femmes entre 15-45 ans, non utilisatrices de COC non enceintes est de 5-10/100.000 années-femmes. Le risque de TEV est augmenté d'un facteur 6 à 10 x pendant la grossesse et de 22 x en post-partum ou post-abortum (Sultan 2012).

Les risques de TEV peuvent augmenter en cas de situations acquises telles que l'âge, l'IMC, l'immobilisation, le tabagisme, la chirurgie ou les cancers ; ces risques augmentent également en cas de situations familiales ou génétiques telles que les thrombophilies (facteur V Leiden, prothrombine, antithrombine, Protéine C, Protéine S, MTHFR...).

Il faut tenir compte de ces différentes situations lors de la prescription ou de la continuation d'une contraception hormonale.

Le dépistage biologique doit être orienté par une anamnèse personnelle et familiale ; ce dépistage devrait être réservé aux anamnèses positives.

La COC augmente le risque thrombophilique et cela d'un facteur 3 à 5.

Il est utile de rappeler que la contraception hormonale combinée augmente le risque de TEV et cela de façon proportionnelle à la dose d'éthinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/jour). Les nouvelles combinaisons contraceptives à base d'estradiol semblent montrer des paramètres biologiques plus favorables par rapport à la TEV mais nous n'avons pas encore assez de recul dans leur utilisation.

Il est reconnu que le risque de TEV est plus important la première année de prise (avec un pic les 4 premiers mois) et diminue par la suite mais reste plus haut que chez les non-utilisatrices.

La composition progestative de la COC conditionne ce risque (2^e génération < 3^e et 4^e génération).

Cette constatation est l'argument le plus important du jury dans la réponse à la question 5.1. « Quel est le premier choix d'un moyen contraceptif hormonal hors situation particulière ? », pour formuler un premier choix clair (5.1.3.) : « Dans le cadre des contraceptifs oraux, et selon l'évidence scientifique actuelle, les pilules contenant 20-30 µg d'éthinylestradiol et associé avec du lévonorgestrel constituent le premier choix. »

La contraception progestative seule (POP, implant, DIU-lévonorgestrel) ne semble pas augmenter le risque de TEV et peut être donc prescrite dans les situations à risque.

4.3. Quels sont les risques cardiovasculaires (autres que la thromboembolie veineuse) liés aux différents contraceptifs hormonaux ?

4.3.1. Que dit la littérature ?

4.3.1.1. Hypertension artérielle

Chez les femmes en âge de procréer, le risque absolu d'affections cardiovasculaires est très faible (risque d'infarctus cardiaque chez les femmes normotensives entre 30-34 ans: 1,7/1.000.000; risque d'AVC dans cette population 34,1/1.000.000). L'hypertension constitue un facteur de risque d'affections cardiovasculaires et augmente substantiellement ce risque limité (risque d'infarctus aigu du myocarde (IAM): 10,2/1.000.000; risque d'accident vasculaire cérébral (AVC): 185,3/1.000.000) (Curtis 2006). Deux petites études d'observation, avec une méthodologie faible, suggèrent que les utilisatrices de la pilule souffrant d'hypertension ont une tension artérielle plus élevée que les non-utilisatrices souffrant d'hypertension (Curtis 2006).

4.3.1.2. Risque accru d'infarctus du myocarde

4.3.1.2.1. Associations estroprogestatives

Dans une méta-analyse de 23 études observationnelles, il est ressorti que l'utilisation actuelle de la contraception orale était associée à un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde (OR: 2,48; IC à 95% de 1,91-3,22). L'utilisation dans le passé n'est pas associée à un risque accru (OR: 1,15; IC à 95% de 0,98-1,35) (Khader 2003). Les analyses des sous-groupes ont révélé que le risque avec les progestatifs de première et deuxième générations était significativement accru par rapport aux non utilisatrices, mais pas avec les progestatifs de troisième génération (aucune donnée statistique sur la comparaison directe) et que le risque avec de plus fortes doses d'estrogènes était plus important par rapport aux non utilisatrices, mais pas avec la dose la plus faible (20 µg) (cette dernière découverte s'appuie uniquement sur 2 études; il n'existe aucune donnée statistique sur la comparaison directe). Il est également apparu que le risque était bien plus important chez les fumeuses et les femmes souffrant d'hypertension et/ou d'hypercholestérolémie.

Une grande étude de cohorte prospective suédoise a toutefois révélé plus récemment une absence de risque accru d'infarctus du myocarde suite à la prise actuelle ou antérieure d'une contraception orale (essentiellement estrogènes faiblement dosés et progestatifs de 2^e et 3^e générations), même en

présence d'autres facteurs de risque (tabagisme, hypertension, diabète) (Margolis 2007). Cette étude manque de puissance pour mettre en évidence des différences entre les pilules de composition différente.

Une étude danoise de cohorte rétrospective a inclus toutes les femmes danoises de 15-49 ans qui n'ont jamais eu de malignités ni de maladies cardiovasculaires et qui n'ont jamais été enceintes, et les a suivies pendant 15 ans. Le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC thrombotique a été évalué pour l'utilisation d'une contraception hormonale versus une non-utilisation. Le risque d'infarctus du myocarde en l'absence de l'utilisation d'une contraception hormonale s'élevait à 13,2 pour 100.000 années-femmes.

Tous les contraceptifs oraux combinés ont été associés à un risque accru d'infarctus du myocarde par rapport à une non-utilisation. Il s'est avéré que le risque était accru en cas de doses supérieures d'éthinylestradiol. Versus non-utilisation, aucune différence significative n'a été observée avec le dispositif contraceptif transdermique, l'anneau vaginal, et avec des pilules combinées contenant de la cyprotérone, et la drospirénone et le gestodène avec 20 µg d'éthinylestradiol. Il se peut qu'en l'occurrence, le nombre d'années d'observation relativement petit joue un rôle. (Lidegaard 2012b)

GRADE

Le risque d'infarctus du myocarde augment sous CHC (GRADE C)

4.3.1.2.2. Progestatif seul

L'étude danoise de cohorte rétrospective de Lidegaard a également examiné le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de moyens contenant uniquement un progestatif. Aucune différence significative n'a été observée à l'utilisation de la pilule minidosée contenant du désogestrel, de l'implant et du stérilet contenant du lévonorgestrel, par rapport à une non-utilisation d'une contraception hormonale. Le fait que le nombre d'années d'observation soit restreint complique toute conclusion définitive (Lidegaard 2012b).

Une méta-analyse de 6 études observationnelles (Chaktoura 2009) n'a révélé aucune incidence accrue d'infarctus du myocarde chez les femmes qui ont utilisé une préparation ne contenant que du progestatif. Ces résultats étaient indépendants du mode d'administration (implant, injection ou par voie orale). Les auteurs de cette méta-analyse ont décidé que, sur la base de ces résultats limités, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

GRADE

Le risque d'infarctus du myocarde n'augmente pas sous POP, implant ou DIU-lévonorgestrel (GRADE C (très faible))

4.3.1.3. Risque accru d'accident vasculaire cérébral

4.3.1.3.1. Associations estroprogestatives

Une grande méta-analyse d'études observationnelles (N=16, n=1.101.199) ancienne, révèle un risque accru d'AVC chez les femmes prenant la pilule (OR: 1,92; IC à 95% de 1,44-2,57). Dans les études dont le sujet était spécifiquement lié aux AVC ischémiques, ce phénomène était significatif d'un point de vue statistique (OR: 2,74; IC à 95% de 2,24-3,35). Dans les études qui ont examiné les AVC hémorragiques, l'association n'était pas significative (OR: 1,30; IC à 95% de 0,99-1,71) (à la limite de la significativité). Les auteurs doutent d'une association claire entre les AVC et la prise de la pilule car la méta-analyse de 4 études de cohorte (n=1.086.093) consacrées à la recherche d'un lien entre les AVC et la prise de la pilule ne semble montrer aucun lien, tandis que la méta-analyse de 12 études cas-témoins (n=15.106) démontre un lien clair. Nous devons garder à l'esprit qu'une grande étude de cohorte (qui a montré un nombre significativement réduit d'AVC hémorragiques parmi les utilisatrices de pilule), qui a fourni plus de 80% des patientes dans la méta-analyse, peut avoir influencé un certain nombre de résultats (tels que les résultats issus de l'analyse séparée des études de cohorte en lien avec les ACV hémorragiques).

Les utilisatrices actuelles courent un risque clairement accru, tandis que les femmes ayant pris la pilule un jour (aucune durée ou période précisée depuis la dernière utilisation) ne présentent aucun risque accru d'AVC. L'utilisation de pilules contenant 50 µg éthinyloestradiol ou plus comme de pilules « sous 50 » est associée à un risque accru d'AVC. Le risque avec les pilules de deuxième et troisième générations semble similaire.

Le tabagisme et l'hypertension accroissent encore davantage le risque d'AVC, mais les non-fumeuses et les patientes normotensives présentent également un risque accru d'AVC. (Chan 2004)

Une vaste étude récente danoise de cohorte rétrospective a inclus toutes les femmes danoises de 15-49 ans qui n'ont jamais eu de malignités ni de maladies cardiovasculaires et qui n'ont jamais été enceintes, et les a suivies pendant 15 ans. Le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC thrombotique a été évalué pour l'utilisation d'une contraception hormonale versus une non-utilisation. Le risque d'infarctus d'AVC thrombotique en l'absence de l'utilisation d'une contraception hormonale s'élevait à 24,2 pour 100.000 années-femmes.

Tous les contraceptifs oraux combinés ont été associés à un risque accru d'AVC thrombotique par rapport à une non-utilisation. Aucune corrélation claire n'a été constatée entre la dose d'éthinyloestradiol et l'ampleur du risque. Aucune différence significative n'a été constatée versus une non-utilisation avec les dispositifs contraceptifs transdermiques, avec les pilules combinées contenant de la cyprotérone, et de la drospirénone + 20 µg d'éthinyloestradiol. Le nombre d'années d'observation est, en l'occurrence, également limitée. (Lidegaard 2012b)

GRADE

Le risque thrombotique artériel augmente sous CHC (GRADE C)

4.3.1.3.2. Progestatif seul

L'étude danoise de cohorte rétrospective de Lidegaard a également examiné le risque d'AVC thrombotique chez les utilisatrices de moyens contenant uniquement du progestatif. Aucune différence significative n'a été observée pour l'utilisation de la pilule minidosée contenant du désogestrel, de l'implant et du stérilet contenant du lévonorgestrel, par rapport à une non-utilisation d'une contraception hormonale. Le fait que le nombre d'années d'observation soit restreint complique toute conclusion définitive (Lidegaard 2012b).

Une méta-analyse de 6 études observationnelles (Chaktoura 2009) n'a révélé aucune incidence accrue d'AVC chez les femmes qui ont utilisé une préparation ne contenant que du progestatif. Ces résultats étaient indépendants du mode d'administration (implant, piqûre ou par voie orale). Les auteurs de cette méta-analyse ont décidé que, sur la base de ces résultats limités, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

GRADE

Le risque thrombotique artériel cérébrovasculaire n'augmente pas sous POP, implant ou DIU-lévonorgestrel
= GRADE C (very low)

4.3.1.4. Mortalité cardiovasculaire

Les données de mortalité tirées de la grande étude de cohorte de Hannaford (voir plus haut dans l'incidence du cancer) ne fournissent aucune image univoque. Dans la cohorte entière, la mortalité cardiovasculaire était significativement plus faible chez les utilisatrices de pilule tandis que cette différence était tout juste significative dans la cohorte de médecins généralistes. Les auteurs ne donnent aucune explication à ce sujet. (Hannaford 2010)

4.3.2. Que dit l'expert ?

Les recherches bibliographiques à ce sujet fournissent à la fois beaucoup et très peu de données. Il s'agit de comparaisons et de calculs de risques relatifs avec un intervalle de confiance entre deux (ou plusieurs) groupes de femmes, ces données résultant de recherches épidémiologiques.

4.3.2.1. Hypertension et CHC : considérations générales

L'hypertension - diagnostiquée après plusieurs mesures tensionnelles effectuées à des moments différents - est un facteur de risque primaire d'AVC et d'infarctus du myocarde. Le recours à la CHC augmente modérément le risque de développer une hypertension d'un facteur environ 1,8 (1,5-2,3), proportionnellement à la durée de la prise et à la dose et la nature des estroprogestatifs utilisés (Chasan 1996).

Une revue systématique de la littérature par Curtis et al (Curtis 2006), qui a servi de base à l'établissement des critères d'éligibilité de l'OMS dans le domaine du risque hypertensif sous CHC, conclut que les femmes hypertensives utilisatrices de CHC ont un risque significativement plus élevé d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde que les hypertensives non utilisatrices de CHC, tandis que le risque n'était pas plus élevé en ce qui concernait les hémorragies cérébrales.

4.3.2.2. Ischémie myocardique

Ischémie myocardique et CHC : considérations générales

Au travers d'une importante littérature, notamment de grandes études de cohortes, cas-témoins et méta-analyses, se dégage clairement la notion d'un accroissement du risque d'infarctus myocardique chez les utilisatrices de CHC par rapport aux non utilisatrices (OR 2,45 IC à 95% 1,91-3,22), risque devenant non significatif chez les anciennes utilisatrices (Khader 2003) avec une tendance à l'élévation du risque en fonction de l'augmentation de la dose d'éthinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/jour) et avec un accroissement moindre du risque pour les CHC contenant un progestatif de 3^e génération par rapport aux 1^{re} et 2^e générations. Une grande étude de cohorte récente (Lidegaard 2012b) montre un accroissement du risque d'infarctus du myocarde de 1,4 à 2,3 chez les utilisatrices selon le type de CHC, avec élévation du risque significativement en fonction de la dose d'éthinylestradiol, mais cette fois sans différence selon le type de progestatif.

ADDENDUM : Vu leur relative fréquence, il est utile de prendre en considération *les maladies valvulaires, les anomalies cardiaques congénitales et les greffes cardiaques* dans le cadre de la contraception.

Les maladies valvulaires concernent la sténose et/ou l'insuffisance d'une ou plusieurs des 4 valves cardiaques : elles peuvent ne pas entraîner de complication et la CHC est acceptable en catégorie 2 tandis qu'en cas de complication (hypertension pulmonaire, fibrillation auriculaire, endocardite subaiguë antérieure) la CHC est inacceptable (catégorie 4). Par contre, la contraception comportant un progestatif seul est recommandée sans restriction dans tous les cas, ainsi que le DIU-lévonorgestrel (catégorie 1) sauf pour ce dernier en cas de complication valvulaire, où il reste acceptable. Les mêmes règles s'appliquent en cas d'anomalie cardiaque congénitale.

En cas de *greffe cardiaque*, sous thérapeutique immunosuppressive, les contraceptions comportant un progestatif seul et la CHC de faible dosage sont acceptables (catégorie 2), s'il n'y a pas de facteur de complication. L'insertion d'un DIU pourrait poser un risque infectieux à prendre en compte (Jones 2012).

4.3.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

AVC et CHC : considérations générales

Bien que certaines études de cohorte n'aient pas montré d'accroissement du risque d'AVC sous CHC, la majorité des études montre cependant, y compris au niveau des méta-analyses, un accroissement du risque portant essentiellement sur les accidents thrombotiques non hémorragiques, chez les

femmes en cours de traitement par CHC et non les anciennes utilisatrices. La méta-analyse de Chan (Chan 2004) indique un OR de 1,92 (IC à 95% 1,44-2,57) sans que l'on puisse observer une variation du risque selon la dose d'éthinylestradiol ou la nature du progestatif. Ces observations sont confirmées par la grande étude de cohorte danoise (Lidegaard 2012b) qui montre un accroissement du risque thrombotique de 1,4 à 2,2 par rapport aux non utilisatrices, non seulement pour les formes combinées orales mais aussi vaginales et transdermiques.

4.3.2.4. Mortalité cardiovasculaire

Idem que la littérature (cfr plus haut).

4.3.3. Conclusion du jury

4.3.3.1. Hypertension artérielle

- 2 études observationnelles de mauvaise qualité montrent une augmentation de la tension chez les hypertendues utilisatrices de COC.
- la drospirone comparée à un placebo ou à d'autres COC ne montre pas de chiffres tensionnels différents.

4.3.3.2. Infarctus du myocarde

- le risque de développer un infarctus du myocarde est augmenté sous pilule combinée. Le risque chez les non-utilisatrices est de 13,2/100.000 années-femmes (Lidegaard 2012b)
- le risque est conditionné par la dose d'éthinylestradiol
- le risque reste augmenté quelque soit le type de progestatifs associés
- sous POP, il n'y a pas de différence de risque avec non-utilisatrices

4.3.3.3. AVC ischémique

- Le risque est augmenté par rapport aux non-utilisatrices RR=2 ; le risque absolu d'AVC sans COC est de 24,2/100.000 années-femmes (Lidegaard 2012b)
- le risque est plus augmenté si facteurs de risques associés (tabac, HTA)
- pas de rôle clair de l'augmentation de doses d'éthinylestradiol
- le risque est augmenté quel que soit le type de progestatifs associés
- l'anneau vaginal présente un risque augmenté par rapport aux non-utilisatrices
- patch non significatif mais étude assez pauvre
- les utilisatrices de POP ne montrent pas d'augmentation du risque d'AVC ischémique

4.3.3.4. Mortalité cardiovasculaire

Les données de mortalité tirées de la grande étude de cohorte de Hannaford (voir plus haut dans l'incidence du cancer) ne fournissent aucune image univoque. Dans la cohorte entière, la mortalité cardiovasculaire était significativement plus faible chez les utilisatrices de pilule tandis que cette différence était tout juste significative dans la cohorte de médecins généralistes. Les auteurs ne donnent aucune explication à ce sujet. (Hannaford 2010)

4.4. Quels sont les risques de troubles hépatiques et hépatobiliaires avec les contraceptifs hormonaux (hors cancer) ?

4.4.1. Que dit la littérature ?

4.4.1.1. Guides de pratique

Les guides de pratique se bornent à mentionner le fait que les affections hépatobiliaires constituent une contre-indication pour la contraception hormonale.

Domus Medica 2012:

Les contre-indications absolues pour les pilules contraceptives combinées sont :

- L'hépatite ou la cirrhose du foie avec transaminases élevées, de même que certaines tumeurs du foie (Grade 2C)

FSRH 2009 Progestogen-only pills (pilules uniquement progestatives) (POP):

- UKMEC Category 3 « les risques peuvent dépasser les avantages, mais l'usage d'une POP peut être envisagé (la décision requiert un jugement clinique et/ou une orientation vers un spécialiste de la contraception) » :

Le premier usage d'un POP chez les femmes présentant :

- ° Une hépatite virale active
- ° Une cirrhose décompensée grave
- ° Des tumeurs hépatiques (bénignes et malignes)
- ° Ou utilisant des inducteurs enzymatiques pour le foie

4.4.1.2. Etudes

4.4.1.2.1. Affections hépatiques bénignes et malignes

Il y a peu de données disponibles sur le risque d'affections hépatiques bénignes et les contraceptifs hormonaux. Une revue systématique (Cibula 2010) a trouvé quelques (anciennes) études cas-témoins. Deux anciennes études cas-témoins des années 70 rapportent un risque accru d'adénomes hépatocellulaires lié à la prise de contraception orale par rapport à l'absence de contraception orale (Edmondson 1976, Rooks 1979).

Une étude cas-témoins plus récente avec une contraception orale à plus faibles doses n'a relevé aucune différence significative (Heinemann 1998).

Deux études cas-témoins laissent entendre une corrélation entre la prise d'une contraception orale et une hyperplasie nodulaire focale en cas de prise à plus long terme (Cibula 2010).

Le groupe bibliographique ne dispose pas de données en suffisance pour en tirer une quelconque conclusion.

4.4.1.3. Effets indésirables

4.4.1.3.1. Effets indésirables des associations estroprogestatives à usage contraceptif

4.4.1.3.1.1. Toutes les associations estroprogestatives

- Augmentation de la lithogénicité de la bile avec incidence accrue d'affections de la vésicule biliaire
- Cholestase et ictère (surtout chez les femmes ayant déjà présenté antérieurement un ictère ou un prurit gravidique)
- Tumeurs bénignes du foie (rares mais parfois dangereuses en raison de leur vascularisation importante avec risque d'hémorragie péritonéale)

4.4.1.3.1.2. Préparations combinées à base de drospirénone

- Tumeurs hépatiques
- Chloasma
- Ictère cholestatique

4.4.1.3.1.3. Préparations combinées à base d'estradiol

Diénogest + estradiol préparation séquentielle

- élévation des enzymes hépatiques

4.4.1.3.1.4. Cyprotérone + éthinyloestradiol

- Toxicité hépatique

4.4.1.3.2. Effets indésirables des progestatifs à usage contraceptif

4.4.1.3.2.1. Minipilule (POP)

- Ictère cholestatique et urticaire (rarement)

4.4.1.3.2.2. DIU hormonal

- Prurit (peu fréquents: 0,1 - 1%)

4.4.2. Que dit l'expert ?

L'aperçu bibliographique aborde les lésions anatomiques (adénome, carcinome) mais pas les changements fonctionnels.

Il est bien connu que les estrogènes et les progestagènes ont un effet sur la sécrétion et sur la composition de la bile. Chez les femmes qui présentent une prédisposition génétique aux cholestases intrahépatiques et aux calculs biliaires (les deux vont souvent de pair), une grossesse, et dans une moindre mesure, l'usage de pilules combinées à l'éthinylestradiol, peuvent déclencher ces symptômes cliniques. Avec les pilules faiblement dosées, cela ne constitue pas un problème majeur. Il vaut mieux éviter les pilules combinées (UKMEC 3) en cas de lithiase biliaire symptomatique aiguë (colique, cholecystique) ou de calculs biliaires existants et traités médicalement, mais aussi en cas d'antécédents de cholestase intrahépatique liée à l'usage de la pilule. La cholécystectomie ne constitue pas une contre-indication.

La métabolisation des pilules combinées est hépatique. Par conséquent, une insuffisance hépatique sévère (par exemple, une cirrhose décompensée avec hypertension portale) constitue une contre-indication formelle (UKMEC 4) ; toutefois, la plupart des patientes sont stériles. Le fait d'être porteuse d'hépatite ou d'hépatite chronique avec insuffisance hépatique modérée ne constitue pas une contre-indication aux pilules combinées. En cas d'hépatite aiguë, la patiente peut continuer à prendre une pilule combinée (UKMEC 2) mais ne peut pas entamer un traitement avec une nouvelle pilule (UKMEC 3/4). Ces guides de pratique sont largement acceptés.

4.4.3. Conclusion du jury

Dans de rares cas, les contraceptifs hormonaux peuvent causer des tumeurs hépatiques bénignes et une hyperplasie nodulaire.

Dans de rares cas, les contraceptifs hormonaux peuvent causer une cholestase et donc des calculs biliaires.

Les contraceptifs hormonaux peuvent mener à des troubles de la fonction hépatique.

Ces pathologies, qui peuvent apparaître lors de l'usage de contraceptifs hormonaux, sont considérées comme des contre-indications pour l'usage de ces médicaments.

Le jury a résumé les indications pour la contraception hormonale et les DIU dans le tableau suivant, en tenant compte des pathologies du foie et des voies biliaires, conformément au code de l'UKMEC 2009.

Tableau 14. Résumé des indications pour la contraception hormonale et les DIU en tenant compte des pathologies du foie et des voies biliaires, conformément au code de l'UKMEC 2009

	COC	POP	DIU-lévo-norgestrel	DIU-Cu
MALADIE DE LA VÉSICULE BILIAIRE				
Symptomatique				
Traitée par cholécystectomie	2	2	2	1
Traitée médicalement	3	2	2	1
En cours	3	2	2	1
Asymptomatique	2	2	2	1
HISTORIQUE DE CHOLESTASE				
Liée à la grossesse	2	1	1	1
Liée à l'usage de COC par le passé	3	2	2	1
HÉPATITE VIRALE				
Aiguë ou exacerbée	I:3-4 C:2	1	1	1
Porteuse	1	1	1	1
Chronique	1	1	1	1
CIRRHOSE				
Modérée (compensée sans complications)	1	1	1	1
Grave (décompensée)	4	3	3	1
TUMEURS DU FOIE				
Bénignes				
Hyperplasie focale nodulaire	2	2	2	1
Hépatocellulaire (adénome)	4	3	3	1
Malin (hépatome)	4	3	3	1

I=initiation

C=continuation

UKMEC	Définition de la catégorie
Catégorie 1	Une condition n'impliquant aucune restriction par rapport aux moyens de contraception.
Catégorie 2	Une condition pour laquelle les avantages dépassent généralement les risques théoriques ou prouvés.
Catégorie 3	Une condition pour laquelle les risques théoriques ou prouvés dépassent généralement les avantages de cette méthode. Pour conseiller ce moyen de contraception, il faudra recourir au jugement clinique d'un expert et/ou se référer à un spécialiste de la contraception, étant donné que ce moyen n'est pas recommandé, à moins qu'il n'existe pas d'autre méthode acceptable ou disponible.
Catégorie 4	Une condition présentant un risque trop grand pour la santé de la patiente si elle choisit d'utiliser ce moyen de contraception.

4.5. Quel est l'effet des différents moyens contraceptifs hormonaux sur la mortalité (globale) ?

4.5.1. Que dit la littérature ?

4.5.1.1. Guides de pratique

FSRH 2012 Combined Hormonal Contraception

- Les femmes doivent être averties que les CHC ne possèdent aucun effet négatif sur la mortalité globale. (Grade B)

4.5.1.2. Etudes

4.5.1.2.1. Mortalité « toutes causes »

Il ressort de la publication des données de mortalité de Hannaford que la contraception hormonale aurait également une influence positive sur la mortalité. Dans la cohorte entière, la mortalité (toutes causes) était considérablement plus faible chez les femmes ayant pris la pilule que chez celles ne l'ayant jamais prise (RR 0,88; IC à 95% de 0,82-0,93); dans la cohorte de médecins généralistes, cela n'était pas le cas.

Dans le cadre d'une étude observationnelle de longue durée, un taux important de sorties d'étude a été observée (1/3 perdu au suivi). Un biais peut survenir si une corrélation existe entre le 'drop-out', l'utilisation de contraception et la mortalité. Les auteurs ont également mentionné le phénomène de « healthy survivorship » : les femmes souffrant de maladies chroniques n'ont pas été enrôlées dans l'étude de cohorte. La cohorte suivie était plus saine que la population globale.

GRADE

La mortalité toute cause confondue diminue sous CHC (GRADE C (très faible))

4.5.2. Que dit l'expert ?

Deux grandes études épidémiologiques récemment revues par Hannaford et al (Hannaford 2013) avec un follow-up de près de 40 ans, montrent que la CHC - il s'agissait essentiellement de pilules combinées à fort dosage - entraîne non pas un excès de mortalité mais au contraire une diminution de mortalité significative, toutes causes confondues, tandis que le tabagisme chez la femme sous CHC au delà de 15 cigarettes/jour entraîne un accroissement de mortalité (RR=2,25 IC à 95% 1,99-2,53).

4.5.3. Conclusion du jury

Les contraceptifs hormonaux n'augmentent pas la mortalité totale.

Le constat statistique selon lequel les contraceptifs hormonaux réduisent la mortalité totale n'indique pas spécialement une relation de cause à effet. L'explication peut être attribuée au healthy user effect (sélection de participants sains dès le départ), au healthy survivor effect (meilleur contrôle de la pression artérielle, par exemple, pendant la prise de contraceptifs hormonaux) et au taux élevé d'abandon.

5. Choix du moyen contraceptif hormonal dans la pratique

5.1. Quel est le premier choix d'un moyen contraceptif hormonal hors situation particulière ?

5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Que disent les guides de pratique ?

Premier choix parmi les contraceptifs hormonaux combinés ?

Seul un guide de pratique recommande spécifiquement un premier choix en matière de contraception hormonale combinée (Domus Medica 2012). Elle conseille une pilule combinée contenant ≤ 35 μg d'éthinylestradiol plus un progestatif de seconde génération (30 μg d'éthinylestradiol + lévonorgestrel sont les plus adaptés).

5.1.2. Que dit l'expert ?

5.1.2.1. Introduction

La combinaison de plusieurs types de progestatifs et d'estrogènes, les différences de dosage, les multiples moyens d'administration des contraceptifs (prise orale, patch, anneau, injection, implant), etc. font qu'il existe un vaste éventail de contraceptifs hormonaux. Pour le prestataire de soins et pour la patiente, il n'est pas toujours facile de déterminer le choix « idéal » en la matière. Vu la quantité de produits disponibles, il est également difficile de les comparer entre eux. Bien qu'il existe beaucoup de recherches comparatives, les essais sont menés par l'industrie pharmaceutique et ne répondent pas aux strictes exigences de l'Evidence Based Medicine (médecine fondée sur les preuves).

Le choix d'un contraceptif hormonal est déterminé par plusieurs facteurs, y compris, dans une large mesure, le succès du marketing, l'expérience clinique, les effets secondaires avec une ou plusieurs autres formes de contraception hormonale, les contre-indications et les préférences de la patiente. L'expert abordera tout d'abord l'efficacité contraceptive et les effets secondaires occasionnés par la contraception orale combinée. Par la suite, nous discuterons des autres formes de contraception hormonale.

5.1.2.2. Contraception hormonale combinée

5.1.2.2.1. Efficacité contraceptive

Lorsqu'ils sont utilisés correctement, tous les contraceptifs hormonaux présentent une efficacité excellente et comparable. La plupart des études, cependant, enrôlent trop peu de patientes pour déterminer une différence significative dans l'indice de Pearl. Dans la pratique, l'efficacité contraceptive diminue considérablement, puisque c'est la patiente elle-même qui est responsable de l'usage correct de la pilule et que les doses d'estrogène et de progestatif sont plus basses en cas de pilule oubliée. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.2. Effets secondaires

Les effets secondaires peuvent être induit par les effets de l'estrogène (par exemple des nausées ou des douleurs mammaires) ou du progestatif (par exemple une acné, une prise de poids ou des sautes d'humeur). Les progestatifs possèdent un spectre large et variable d'effets qui sont fonction de leur action directe ou indirecte estrogénique, anti-estrogénique, androgénique, anti-androgénique ou progestative. Les progestatifs de troisième génération (gestodène, désogestrel, mais aussi drospirénone) renforcent l'effet des estrogènes, alors que le lévonorgestrel (un progestatif de deuxième génération) a l'effet inverse. Dans la pratique, on se base souvent sur la nature des effets secondaires

et sur le lien présumé avec la composition hormonale pour orienter les patientes vers un autre moyen de contraception hormonal.

5.1.2.2.2.1. Saignements intermenstruels

Les saignements intermenstruels sont un des effets les plus fréquents durant les premiers mois de la pilule. Ils sont sans danger, mais peuvent amener la patiente à se questionner sur l'usage adéquat de la pilule. Si les saignements intermenstruels continuent, on optera pour une pilule à caractère plus estrogénique. Bien qu'il existe peu de données à ce sujet, il ne semble pas illogique de passer à une pilule de troisième génération ou à une pilule triphasique. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.2.2. Nausée

La nausée est un effet secondaire qui se base sur le même mécanisme que les nausées qui surviennent pendant la grossesse. On les attribue à l'influence des estrogènes. Dans ce genre de cas, une pilule à caractère plus progestatif est donc conseillée. (Halpern 2011)

5.1.2.2.2.3. Sensation de ballonnement

Là encore, il s'agit d'un effet de l'estrogène. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.2.4. Perte de libido

La libido est multifactorielle et les effets des hormones sur la libido féminine sont limités. Parmi les femmes qui prennent la pilule, certaines expérimentent même une hausse de libido, alors que d'autres la voient baisser. Si la baisse de libido est malgré tout due à un effet hormonal, il faudra éviter les pilules ayant un effet antiandrogène. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.2.5. Prise de poids

Pour la plupart des femmes, la prise de poids est source de frustration. Elle est attribuée, parfois à tort, à la pilule. Une récente étude Cochrane a montré que les preuves étaient insuffisantes pour attribuer la prise de poids aux effets des différentes pilules combinées. Étant donné que les femmes prennent du poids avec l'âge, il faudrait mettre en place des études comparatives qui envisageraient un groupe recevant un placebo ou une forme non hormonale de contraceptifs. (Gallo 2011b)

5.1.2.2.2.6. Variations d'humeur

S'il existe un lien avec la pilule, il faut l'attribuer à l'effet du progestatif. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3. Formes particulières de contraceptifs hormonaux combinés

5.1.2.2.3.1. Contraceptifs hormonaux biphasiques et triphasiques

On prétend parfois que les préparations phasiques imitent mieux le cycle menstruel, mais c'est une illusion. Tous les contraceptifs hormonaux combinés bloquent l'ovulation et le développement cyclique normal de l'endomètre. La dose totale de progestatif par cycle est plus faible que dans le cas des pilules monophasiques combinées : ils correspondent donc davantage à de l'estrogène. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3.2. La pilule combinée à l'estrogène naturel

L'année dernière, deux contraceptifs hormonaux à base d'estrogène naturel ont fait leur entrée sur le marché. Ils contiennent de l'estradiol plutôt que de l'éthinylestradiol. Le premier est une préparation séquentielle (quadriphasique) à base de diénogest (comme progestatif) et de valérate d'estradiol à dose variable. Le second, quant à lui, est une pilule monophasique contenant de l'acétate de nomégestrol (comme progestatif) et de l'estradiol micronisé. Le choix s'est porté sur l'estradiol parce qu'il présente moins d'affinités avec les cellules du foie, et qu'il devrait avoir moins

d'effets sur les facteurs de coagulation et sur le profil lipidique. Par ailleurs, cette conclusion est également apparue dans toutes les études ayant comparé le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol (Gaussem 2011). On parle bien sûr ici de critères d'évaluation intermédiaires, mais nous manquons encore de recherches épidémiologiques à grande échelle pour déterminer si ces observations sont cliniquement pertinentes. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3.3. Voies d'administration non orales

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent aussi être administrés via un patch ou un anneau vaginal. L'avantage théorique de cette méthode est qu'elle évite de passer par le foie, mais elle n'a manifestement pas d'influence sur les paramètres biologiques pertinents.

Dans la pratique, leur efficacité contraceptive est comparable à celle des contraceptifs hormonaux oraux. Le choix de la voie d'administration du contraceptif relève surtout des préférences de la patiente. La plupart d'entre elles trouvent le patch disgracieux et l'expérience a montré qu'il pouvait facilement se décoller de la peau, par exemple à cause de la sueur. Quant à l'anneau vaginal à l'étonogestrel + éthinylestradiol, un petit pourcentage de femmes considère les manipulations vaginales induites par ce contraceptif comme un désagrément. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.3.4. Contraceptifs hormonaux combinés en prise continue

Que la pilule reproduise encore un cycle de 28 jours est un non-sens physiologique, mais il est historiquement compréhensible parce qu'il renforce son acceptabilité auprès du public. Aujourd'hui encore, de nombreuses femmes sont réticentes à l'idée de prendre la pilule en continu sur de plus longues périodes (pendant deux, trois cycles ou plus longtemps). La prise en continu présente toutefois plusieurs avantages : la quantité totale de sang perdu est moins importante qu'en cas de saignements mensuels et les désagréments prémenstruels sont moindres. Par ailleurs, l'efficacité clinique est par définition meilleure puisqu'on évite les sept jours sans pilule, qui constituent normalement une période de danger en cas d'oubli de pilule. (Halpern 2011)

5.1.2.3. Contraception hormonale progestative pure

Comme les contraceptifs hormonaux combinés, les progestatifs possèdent une triple action contraceptive : ils bloquent l'ovulation, ils épaississent la glaire cervicale (et empêchent ainsi le passage des spermatozoïdes) et ils réduisent l'épaisseur de l'endomètre (le rendant impropre à la nidation).

Les progestatifs peuvent être administrés sous forme orale (pilule progestative pure ou POP), sous forme d'injection ou en implant. Ils sont souvent choisis en cas de contre-indication pour la prise d'estrogène. Dans la plupart des cas, les progestatifs impliquent une aménorrhée, mais des saignements intermenstruels peuvent parfois survenir. La prise de progestatifs par voie non orale est principalement indiquée pour les femmes qui ont du mal à ingérer une pilule tous les jours, pour une raison ou une autre. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.2.4. DIU hormonal

L'action contraceptive du DIU hormonal consiste essentiellement en son effet sur l'endomètre, qui devient impropre à la nidation de l'embryon. L'observance thérapeutique ne pose aucun problème pour ce type de contraception. Par conséquent, l'efficacité clinique des DIU hormonaux et des DIU au cuivre est supérieure à celle des contraceptifs hormonaux oraux.

Le DIU hormonal possède en outre l'avantage majeur d'incarner la méthode idéale pour gérer les problèmes menstruels comme les règles abondantes ou la dysménorrhée.

Cette solution est particulièrement appréciée des femmes âgées de plus de 35 ans parce que les risques de problèmes utérins augmentent avec l'âge. Contrairement au DIU au cuivre, le DIU hormonal n'est pas indiqué en cas de contraception d'urgence. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.3. Conclusion du jury

Le jury considère que c'est l'utilisatrice de la pilule qui – bien entendu après des conseils avisés – doit choisir la méthode de contraception (hormonale) la plus adaptée pour elle.

Dans le cadre des méthodes contraceptives hormonales, les contraceptifs oraux sont pour le moment le premier choix car ils ont fait l'objet de nombreuses études cliniques.

Dans le cadre des contraceptifs oraux, et selon l'évidence scientifique actuelle, les pilules contenant 20-30 µg d'éthinylestradiol et associé avec du lévonorgestrel constituent le premier choix.

D'autres pilules ou formes de contraception (hormonale) peuvent être prescrites selon la préférence de la patiente, sur indication spécifique ou en cas de mauvaise tolérance.

Les pilules combinées à base d'éthinylestradiol ne sont en tout cas plus le premier choix à partir de l'âge de 35 ans et doivent de préférence être évitées à partir de 45 ans.

(GRADE C, forte recommandation)

5.2. Quels sont les éléments qui favorisent ou qui diminuent l'observance thérapeutique des différents moyens contraceptifs hormonaux ?

5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.2.1.1. Contraceptifs oraux combinés contenant différents types de progestatifs

Une revue Cochrane (Lawrie 2011) reprenant 30 études avec 13.923 femmes, a comparé des pilules contraceptives estroprogestatives contenant différents types de progestatifs en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Nous avons seulement sélectionné les études (N=21; n=13.296) comparant des pilules contraceptives disponibles en Belgique. Sept comparaisons ont donc été retenues.

Globalement, la qualité des études était faible et la plupart des études étaient sponsorisées par l'industrie pharmaceutique (17/21).

Nous rapportons ci-dessous les données les plus importantes pour chaque comparaison :

Monophasic gestodene 75 µg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Loudon 1990, Rabe 1989)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du lévonorgestrel. Concernant le contrôle du cycle, moins de saignements intermenstruels ont été observés avec les pilules contenant du gestodène.

(GRADE B à A)

Monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic levonorgestrel/ethinyl estradiol 100 µg/ethinyl estradiol 20 µg (Winkler 2004)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité entre les pilules monophasiques contenant du désogestrel et du lévonorgestrel. En termes d'interruption, une différence statistiquement significative a été observée avec moins d'interruption liée aux effets indésirables (incluant les irrégularités du cycle) avec les pilules contenant du désogestrel mais pas de différence en ce qui concerne les chiffres d'interruption (toutes causes confondues).

(GRADE B)

Triphasic gestodene 50/70/100 µg + ethinyl estradiol 30/40/30 µg versus triphasic norethindrone 500/750/1000 µg + ethinyl estradiol 35/35/35 µg (Weber-Diehl 1993)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules triphasiques contenant du gestodène et de la noréthistérone. Seulement concernant le contrôle du cycle, moins de spotting a été observé avec les pilules contenant du gestodène.

(GRADE C)

Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic desogestrel 150 µg + ethinyl estradiol 20 µg (Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L-America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du désogestrel. En termes d'interruption, une différence statistiquement significative a été observée avec moins d'interruption liée aux effets indésirables (autres que les irrégularités du cycle) avec les pilules contenant du désogestrel mais pas de différence en ce qui concerne les chiffres d'interruption (toutes causes confondues).

(GRADE B)

Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic norgestimate 250 µg + ethinyl estradiol 35 µg (Affinito 1993)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption et d'effets indésirables entre les pilules monophasiques contenant du gestodène et du norgestimate.

(GRADE B)

Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Kelly 2010 ; Suthipongse 2004, Sangthawan 2005)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité, d'interruption et d'effets indésirables entre les pilules monophasiques contenant de la drospirénone et du lévonorgestrel.

(GRADE B)

Monophasic drospirenone 3mg/ethinyl estradiol 20 µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg (21 active /7 placebos) (Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010)

Comparé aux pilules monophasiques contenant du désogestrel, il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption avec les pilules monophasiques contenant de la drospirénone. Cependant en termes d'effets indésirables, les plaintes de tensions mammaires et de nausées sont plus fréquentes dans le groupe drospirénone.

(GRADE C (très faible) à B)

En conclusion, peu de différences ont été observées entre les différents progestatifs.

Tous ces résultats sont à confirmer dans des études de meilleure qualité en double aveugle.

5.2.1.2. Patch versus pilule

3 RCT de la revue systématique Cochrane de Lopez de 2010a ont comparé la contraception hormonale sous la forme d'un patch avec une pilule contraceptive combinée (dont 1 étude avec 3 bras).

Deux études ont comparé le patch avec une pilule triphasée contenant du lévonorgestrel. Dans une des grandes études, il y a eu beaucoup d'abandons (Audet 2001): un tiers des utilisatrices des patchs contre un quart des utilisatrices de la pilule.

2 études ont comparé le patch avec une pilule monophasique contenant du désogestrel 150 µg + éthinylestradiol 20 µg.

L'efficacité contraceptive a été similaire dans les deux groupes.

(GRADE B à A)

Dans toutes les études il y a plus d'abandons dans le groupe du patch, aussi bien pour toutes causes confondues que pour raison d'effets indésirables. La compliance thérapeutique (autorapportée) par cycle a toutefois été meilleure dans le groupe des patchs que dans les groupes de contraception orale.

(GRADE B à A)

Les utilisatrices de patchs ont rapporté significativement plus de mastodynie et de dysménorrhée que les utilisatrices de la pilule triphasique contenant du lévonorgestrel. Sur le plan des saignements intermenstruels et le spotting, il y a pas eu de différence significative entre les groupes ayant reçu le patch et les groupes ayant reçu la pilule précitée.

Dans le cadre de la comparaison du patch contraceptif et de la pilule monophasique contenant du désogestrel, il n'y a pas eu de différence significative entre les saignements intermenstruels, le spotting et la dysménorrhée, mais il y a par contre eu une différence significative au niveau des effets indésirables mastodynie et vomissements.

(GRADE B à A)

5.2.1.3. Anneau vaginal versus pilule

Six RCT de la méta-analyse de Lopez de 2010a et une étude de Mohamed 2011 ont comparé la contraception hormonale sous la forme d'un anneau vaginal avec diverses pilules contraceptives combinées (lévonorgestrel 100-150 µg – éthinylestradiol 20-30 µg, gestodène 60 µg – éthinylestradiol 15 µg, drospirénone 3 µg – éthinylestradiol 30 µg). Certaines études incluaient moins de 100 participantes au total. Il y a également souvent eu un taux d'abandon élevé, environ un tiers dans chaque groupe de traitement.

La différence en termes de nombre de grossesses entre les deux groupes n'a pas été significative.

(GRADE C à B)

Dans ces études, dans les deux groupes, un nombre similaire de participantes ont arrêté leur traitement. Les utilisatrices d'un anneau vaginal ont eu une moins bonne compliance thérapeutique que les utilisatrices de la pilule dans une (petite) étude, mais il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes dans les autres études. La conclusion générale de la revue Cochrane est que les données sont contradictoires.

(GRADE C à B)

Les utilisatrices de l'anneau vaginal ont eu significativement plus de vaginites et de leucorrhée que les utilisatrices de la pilule combinée, mais elles ont rapporté moins de sécheresse vaginale.

Dans une étude, les utilisatrices d'un anneau vaginal ont rapporté moins de prise de poids que les utilisatrices d'une pilule. Dans deux études, elles ont rapporté moins d'acné.

Dans le traitement par anneau vaginal, le contrôle du cycle a souvent été significativement supérieur au contrôle vaginal obtenu avec la pilule combinée.

(GRADE C à B)

5.2.1.4. Usage continu versus usage cyclique des contraceptifs oraux combinés

Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane (Edelman 2005), 3 études qui ont comparé la prise continue d'une pilule combinée (et dans une étude, aussi l'anneau vaginal) pendant 3 cycles ou plus et la prise classique (21 jours sous hormone + 7 jours sans hormone, ou dans le cas de la drospirénone : 24 jours + 4 jours). Une RCT récente a aussi étudié la pilule combinée contenant de la drospirénone dans un régime flexible de 24 à 120 jours de prise hormonale pour diminuer les saignements intracycliques.

Ces études n'étaient pas suffisamment puissantes pour montrer de manière fiable des différences au niveau de la fiabilité contraceptive. Dans certaines études, il n'y a pas eu de grossesse dans un ou

plusieurs bras. Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison des différences de composition hormonale des contraceptifs étudiés et des différences de durée de la prise continue. Au niveau individuel, les études n'ont pas montré de différence de fiabilité contraceptive entre les deux stratégies. (GRADE C)

Aucune différence significative n'a été montrée au niveau du nombre total de jours de saignement entre les différents régimes fixes. Une étude a toutefois rapporté que la drospirénone avait entraîné nettement moins de jours de saignement dans le régime flexible dans lequel les femmes pouvaient fixer elles-mêmes la durée de la prise continue entre 24 et 120 jours qu'un régime standard basé sur un cycle de 28 jours. Dans pratiquement toutes les études, il y a eu une différence significative au niveau de l'arrêt du traitement pour cause de saignement et cette différence a été à l'avantage de la prise cyclique par rapport à la prise continue. (GRADE B)

5.2.1.5. Progestatif injectable versus « autre »

Une revue Cochrane (Lopez 2008) a inclus un RCT impliquant des jeunes femmes et comparant l'instauration immédiate d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA) à la méthode de transition qui consiste à administrer à la femme une autre forme de contraception avant la première injection de DMPA au premier jour des règles suivantes.

Dans le groupe des femmes qui ont immédiatement débuté par le traitement à base de DMPA, le nombre de survenues de grossesses était significativement inférieur à celui observé dans le groupe des femmes qui devaient attendre leur première injection (OR=0,36).

(GRADE C)

Le nombre de femmes qui ont arrêté leur traitement ne différait pas significativement entre les deux méthodes de traitement.

(GRADE B)

Un nombre significativement plus élevé de femmes étaient très satisfaites de leur méthode de traitement dans le groupe qui avait immédiatement débuté par les injections de DMPA en comparaison avec le groupe dans lequel une autre méthode avait été utilisée en attendant leur première injection de DMPA (OR de presque 2,0).

(GRADE B)

Des effets indésirables n'ont été rapportés dans aucun des groupes de traitement.

5.2.1.6. DIU-lévonorgestrel versus DIU-Cu > 250 mm²

Ces 2 études reprises dans une revue Cochrane ont comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et un stérilet en cuivre (> 250 mm²). (Sivin 1994 and Baveja 1989 from French 2004) Ces études ont inclus un nombre suffisant de patientes mais sont de qualité moyenne. Ces deux études font une différence au niveau de la grossesse entre un échec attribuable au traitement et un échec attribuable à l'utilisatrice du stérilet.

Aucune différence n'a été montrée entre les deux stérilets au niveau du nombre de grossesses.

(GRADE B)

Les femmes qui ont un stérilet hormonal ont un risque d'aménorrhée plus élevé. Le risk ratio augmente également avec le temps: 2,35 après 3 mois et 11,08 après 3 ans.

(GRADE B)

Une étude a pu montrer qu'après 5 ans que dans le groupe du stérilet hormonal un nombre significativement moins élevé de femmes avaient arrêté la contraception.

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement au niveau de l'incidence de la 'pelvic inflammatory disease'.

(GRADE B)

5.2.1.7. DIU-lévonorgestrel versus DIU-Cu < 250 mm²

Ces trois études reprises dans une revue Cochrane ont comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et un stérilet en cuivre (< 250 mm²). (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2004) Dans deux études (Andersson 1994 et Luukkainen 1986) le stérilet en cuivre utilisé était le Nova-T et dans une autre étude (Baveja 1989) 3 stérilets en cuivre différents ont été utilisés: CuT 380Ag, CuT 220C ou CuT 200B. Les études ont inclus au total plus de 5.000 patientes mais elles sont de faible qualité.

Dans 2 des 3 études (a et b), les femmes qui avaient un stérilet hormonal avaient un risque moins élevé de grossesse que les femmes qui avaient un stérilet en cuivre (< 250 mm²).

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception en raison d'effets indésirables.

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement au niveau de l'incidence de la 'pelvic inflammatory disease'.

(GRADE C)

5.2.1.8. DIU-lévonorgestrel versus contraceptifs oraux combinés

Cette étude reprise dans une revue Cochrane a comparé un stérilet hormonal (DIU-lévonorgestrel) et des contraceptifs oraux combinés. (Suhonen 2004 from French 2004)

Aucune grossesse n'a été constatée dans aucun des deux groupes. Aucun test statistique n'a été effectué.

(GRADE: NA)

Aucune différence significative n'est apparue au niveau du nombre de patientes qui ont arrêté la contraception.

(GRADE B)

Les femmes qui avaient un stérilet hormonal avaient un risque plus élevé d'aménorrhée et de douleurs mammaires.

(GRADE B)

5.2.2. Avis de l'expert

5.2.2.1. Éléments favorisant l'observance

- Explications claires et pertinentes sur la contraception faciles à comprendre, attrayantes et adaptées aux besoins de la patiente, faciles à consulter : « counseling » (conseil et accompagnement de la femme) par le prestataire de soins et la démarche éducative (démarche de partenariat pédagogique visant à promouvoir la santé de la femme en la rendant autonome dans sa prise en charge).
- Stimuler la motivation envers la méthode contraceptive. La persévérance permet la continuité de la prise de la contraception.
- Facteurs environnementaux : accès immédiat aux soins de santé, moyens de contraception abordables.

- Consultations de suivi pour réévaluer la méthode contraceptive, vérifier qu'elle est adaptée et utilisée correctement.
- Satisfaction dans l'utilisation de la contraception orale
- Bienfaits non contraceptifs de la contraception hormonale
- Schéma continu

5.2.2.2. Éléments diminuant l'observance

- Survenue d'effets indésirables
- Ambivalence concernant la contraception/désir de grossesse
- Comportement : oublis dans la prise quotidienne
- Le coût ne semble pas avoir d'influence

Remarque générale :

Un autre expert signale que les contraceptifs doivent être facilement accessibles en première ligne et ne doivent pas nécessairement être prescrits ou délivrés par un médecin. Un troisième expert signale que plusieurs projets menés à l'étranger vont déjà dans ce sens et donnent de bons résultats.

5.2.3. Conclusion du jury

De l'étude de la littérature et de l'avis des experts, le jury peut citer différents éléments qui favorisent ou diminuent l'observance thérapeutique :

Éléments favorisant l'observance :

- Des explications claires et pertinentes sur la contraception faciles à comprendre, attrayantes et adaptées aux besoins de la patiente, faciles à consulter : « counseling » (conseil et accompagnement de la femme) par les prestataires de soins et la démarche éducative (démarche de partenariat pédagogique visant à promouvoir la santé de la femme en la rendant autonome dans sa prise en charge).
- La stimulation de la motivation envers la méthode contraceptive renforce la compliance.
- Facteurs environnementaux : accès immédiat aux soins de santé, des moyens de contraception accessibles financièrement.
- Les consultations de suivi pour réévaluer la méthode contraceptive, vérifier qu'elle est adaptée et utilisée correctement.
- La satisfaction dans l'utilisation de la contraception hormonale.
- Les bienfaits non contraceptifs de la contraception hormonale.
- Un schéma continu.
- La simplicité de la prise du contraceptif.
- Une administration non quotidienne (patch, anneau, DIU-lévonorgestrel, DIU-Cu, implant).

Éléments diminuant l'observance :

- La survenue d'effets indésirables (spotting, prise de poids, libido diminuée, nausées, migraines, changement d'humeur).
- Une ambivalence concernant la contraception et le désir de grossesse.
- Le comportement : oublis dans la prise quotidienne.

(GRADE C)

6. Contraception hormonale adaptée à certaines situations

Question 6

Quelles sont les contraceptions hormonales à recommander en cas de :

- situation pré et post opératoire chirurgicale ?
- tabagisme ?
- coagulopathie et/ou antécédent thromboembolique veineux ?
- maladie cardiovasculaire (HTA, ischémie myocardique, AVC) ?
- migraine ?
- diabète ?
- post-partum ?
- post-abortum ?

6.1. Que dit la littérature ?

6.1.1. Opération chirurgicale

Deux guides de pratique (Domus Medica 2012, RCOG 2010) fournissent des recommandations aux patientes devant subir une opération chirurgicale. Pour les interventions lourdes, la contraception hormonale combinée doit être arrêtée au moins 4 semaines avant l'opération si elle prévoit une immobilisation, mais pas en cas d'intervention mineure.

6.1.2. Tabagisme

Trois guides de pratique recommandent (fortement) aux fumeuses âgées de ≥ 35 ans (ou qui ont arrêté depuis moins d'un an) de ne pas prendre de contraception hormonale combinée. Chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans, les POP, DIU, implants ou la stérilisation peuvent servir de moyen de contraception. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 40+)

6.1.3. Coagulopathie/TEV

Deux guides de pratique (Domus Medica 2012, RCOG 2010) établissent que les troubles de coagulation et les thromboembolies veineuses/artérielles actuelles ou passées constituent des contre-indications absolues pour les COC. Les contraceptifs uniquement progestatifs sont sans danger chez ces patientes.

6.1.4. Maladies cardiovasculaires

Deux guides de pratique (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined) considèrent l'hypertension artérielle ($\geq 90/160$ mmHg) comme une contre-indication absolue aux COC. La contraception uniquement progestative ne semble pas augmenter le risque d'attaque ou d'infarctus du myocarde (FSRH 2012 40+), mais Domus Medica ne recommande pas les injections de progestérone aux femmes possédant un historique d'attaques ou de maladies cardiaques ischémiques. Toutes les guidelines mettent en garde les femmes qui présentent des maladies cardiovasculaires, des attaques ou des migraines avec aura contre l'usage des contraceptifs oraux combinés.

6.1.5. Migraine

Cinq guides de pratique s'accordent à dire que les migraines avec aura constituent une condition médicale mettant en danger la santé de la femme si elle prend des contraceptifs hormonaux combinés. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2009 POP, FSRH 200p POI, FSRH 2010 40+)

Les contraceptifs uniquement progestatifs peuvent être utilisés sans danger chez les femmes présentant des migraines avec aura.

6.1.6. Diabète

Seul un guide de pratique (Domus Medica 2012) mentionne les femmes atteintes de diabète. Les néphropathies, rétinopathies, neuropathies ou autres complications vasculaires chez les diabétiques constituent des contre-indications formelles aux pilules combinées.

6.1.7. Post-partum

Trois guides de pratique mentionnent des cas de post-partum (Domus Medica 2012, FSRH 2009 POInj, RCOG 2010) et elles s'accordent toutes pour dire qu'aucun moyen de contraception n'est nécessaire dans les 21 jours qui suivent la naissance d'un enfant. Au-delà de cette période, toute forme de contraception, à l'inclusion des contraceptifs oraux combinés peuvent être entamée chez les femmes qui n'allaitent pas. Pour les femmes qui allaitent, les COC ne sont pas recommandés durant les six semaines qui suivent la naissance. Les POP, en revanche, n'ont aucune influence négative sur la production de lait et peuvent être utilisées sans danger.

6.1.8. Post-abortionum

Trois guides de pratique mentionnent des cas de fausse couche ou d'avortement (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2011) et elles s'accordent pour conseiller de commencer la contraception immédiatement, ou au moins dans les 5 jours qui suivent l'avortement).

6.2. Que dit l'expert ?

6.2.1. Situation pré et postopératoire chirurgicale

Dans cette situation, le problème contraceptif majeur concerne l'accroissement du risque thromboembolique veineux (TEV) du fait de l'immobilisation et de sa durée, de la chirurgie (majeure ou mineure), des facteurs de risque associés (âge, poids, antécédents thrombophiliques...), risques qui vont se combiner avec le risque prothrombotique représenté par la CHC si celle-ci est utilisée.

6.2.1.1. Chirurgie planifiée chez une utilisatrice de CHC (WHO 2009, UKMEC 2009)

S'il s'agit d'une chirurgie majeure c'est à dire d'une durée de plus de 30 minutes **suivie d'une immobilisation** c'est-à-dire alitement, ou mobilité très réduite pendant 48h ou plus, dans un contexte interventionnel à haut risque de TEV incluant la chirurgie générale et orthopédique, traumatique, et neurochirurgicale (Vessey 1986) : dans ce cas, la continuation de la prise de CHC est inacceptable (catégorie 4) (WHO 2009). De plus, s'il s'agit d'une intervention mineure (< 30 min) mais avec hypotension, ou longue immobilisation subséquente, ou chirurgie des membres inférieurs, la prise de CHC est inacceptable (catégorie 4) et la CHC doit être arrêtée pendant 4 semaines avant l'intervention dans l'ensemble des cas. La plupart du temps, y compris dans le post-partum ou à l'arrêt d'une CHC le retour à la normale des paramètres de coagulation nécessite environ 3 semaines; proposer un arrêt de 4 semaines contient donc une marge de sécurité (WHO 2009). La reprise de CHC après chirurgie n'est pas recommandée jusqu'à la première menstruation survenant au moins 2 semaines après le retour à la mobilisation complète. En effet, il existe un risque bien connu l'accroissement des TEV postopératoires et de leur augmentation par l'effet prothrombotique des estrogènes; ainsi, Vessey et al (3) estiment le risque de TEV postopératoire à 0,96% sous CHC et 0,5% chez les non utilisatrices de CHC. De cette manière, l'arrêt des CHC selon les recommandations permet d'éviter 500 VTE et 6 à 10 morts p. 100.000 interventions majeures.

S'il s'agit d'une chirurgie majeure sans immobilisation subséquente prolongée (48 h), la CHC est acceptable (catégorie 2) et peut être conservée sans restriction (catégorie 1) en vue d'**interventions mineures**, telles que la stérilisation tubaire par laparoscopie, p.ex. ou encore l'extraction dentaire.

Cependant, des interventions laparoscopiques complexes (cure d'endométriose, hystérectomie, cholécystectomies) devraient selon Guillebaud (Guillebaud 2000) être considérées, à juste titre, comme des interventions majeures et demander l'arrêt précoce et la reprise tardive des CHC. En ce qui concerne les interventions mineures en chirurgie des membres inférieurs (arthroscopie opératoire, ligature des veines variqueuses et même sclérothérapie) et pour autant qu'elles durent moins de 30 minutes, elles ne sont pas considérées comme nécessitant un arrêt de CHC par les UKMEC (catégorie 1) prenant en compte notamment que la chirurgie veineuse présente un risque faible de TEV. Guillebaud n'est pas de cet avis et recommande la même prudence que pour les interventions majeures.

Patientes immobilisées sans notion d'intervention chirurgicale : hospitalisation pour un traumatisme aigu, maladie aiguë, maladie débilitante, paralysie, chaise roulante, le risque de TEV dû à l'immobilisation est élevé. La contraception par CHC devrait être arrêtée au profit d'une autre forme de contraception (catégorie 3) telle que la contraception comportant un progestatif seul ou le DIU-lévonorgestrel parmi d'autres.

6.2.1.2. Chirurgie planifiée chez une patiente sous contraception comportant un progestatif seul

De nombreuses études montrent l'absence de risque de TEV associé à la contraception comportant un progestatif seul, sauf en ce qui concerne l'injection de médroxyprogestérone retard (DMPA) dont la revue de 2 études conclut à un risque relatif de 2,67 (IC 95% 1,29-5,53) par rapport aux non-utilisatrices (Mantha 2012), mais ces données sont affaiblies par leur nombre insuffisant, et donc non concluantes. La chirurgie majeure comme définie antérieurement ne demande pas l'arrêt de la contraception comportant un progestatif seul (catégorie 2); il en est de même pour la chirurgie mineure et l'immobilisation non liée à une intervention chirurgicale (catégorie 1). On peut envisager, en cas de long temps d'arrêt de la CHC en préopératoire et postopératoire de passer directement à une contraception comportant un progestatif seul afin d'assurer une continuité contraceptive (Guillebaud 2000).

6.2.1.3. Chirurgie planifiée chez une patiente sous DIU-lévonorgestrel

L'attitude face au risque en cas d'intervention majeure, mineure ou d'immobilisation sans contexte chirurgical, est la même que vis à vis de l'utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul, c'est-à-dire que le DIU-lévonorgestrel peut rester en place dans toutes les conditions.

6.2.1.4. Patiente admise d'urgence pour une intervention chirurgicale NON planifiée

Il s'agit de cas fréquents, souvent dans un contexte d'accident, notamment de la route, de traumatismes divers, d'autres urgences chirurgicales et notamment des fractures, justifiant souvent de longues immobilisations. S'il s'agit d'une patiente sous CHC, l'arrêt immédiat de cette dernière (catégorie 3-4) (Guillebaud 2000), et éventuellement le passage à une contraception comportant un progestatif seul doivent être envisagés, parfois d'ailleurs dans un contexte où le chirurgien demande une prophylaxie héparinique.

6.2.2. Tabagisme

6.2.2.1. Tabagisme et CHC

Considérations générales

Le tabagisme est impliqué, souvent proportionnellement à son ampleur et sa durée, aussi bien chez l'homme que chez la femme, dans un excès de morbidité et de mortalité de diverses natures. Deux grandes études épidémiologiques récemment revues par Hannaford et al (Hannaford 2013) avec un follow-up de près de 40 ans, montrent que la CHC - il s'agissait essentiellement de pilules combinées à fort dosage - entraîne non pas un excès de mortalité mais au contraire une diminution de mortalité significative, toutes causes confondues, tandis que le tabagisme chez la femme sous CHC au delà de 15 cigarettes/jour entraîne un accroissement de mortalité (RR=2,25, IC 95% 1,99-2,53). Les femmes qui utilisent une contraception combinée et qui fument présentent un risque accru de maladies car-

diovasculaires, et notamment d'infarctus du myocarde par comparaison avec les utilisatrices de CHC qui ne fument pas. L'OMS estime qu'avant 35 ans la mortalité des utilisatrices de CHC qui fument est de 1 par 100.000/an et qu'après 35 ans le risque est décuplé (Farley 1998). Le risque accru d'infarctus du myocarde décroît dès l'arrêt du tabagisme et est largement dissipé après 2 à 3 ans. Bien que certaines études soient négatives, une grande étude de Nightingale et al montre que le tabagisme est aussi un facteur de risque de TEV, doublant ce risque chez les utilisatrices de CHC, avec un effet proportionnel à l'intensité du tabagisme (Nightingale 2000).

Classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Chez les femmes âgées de moins de 35 ans, le risque vasculaire des utilisatrices de CHC n'augmente pas significativement du fait du tabagisme et dès lors l'association CHC et tabac est acceptable (catégorie 2). Cependant, **au delà de 35 ans**, l'addition d'une CHC à un tabagisme modéré (< 15 cigarettes/jour) entraîne un accroissement des infarctus du myocarde et situe le risque en catégorie 3, surpassant les avantages de cette contraception (UKMEC 2009). **Si le tabagisme est important** (> 15 cigarettes/jour) l'utilisation de CHC devient inacceptable et il faut se tourner vers une autre forme de contraception (catégorie 4). **La cessation du tabagisme** doit être de plus d'un an pour redescendre en catégorie 2, le risque vasculaire du tabagisme se dissipant en 1 à 5 ans après l'arrêt du tabac.

6.2.2.2. Tabagisme et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

La contraception comportant un progestatif seul ne semble pas accroître le risque cardiovasculaire, y compris chez la femme qui fume. Ceci apparaît rassurant aussi bien chez la femme avant qu'après 35 ans et quel que soit le niveau du tabagisme (catégorie 1).

6.2.2.3. Tabagisme et DIU-lévonorgestrel (WHO 2009, UKMEC 2009)

Le tabagisme n'interfère pas avec la sécurité cardiovasculaire de la contraception par DIU-lévonorgestrel (catégorie 1).

6.2.3. Coagulopathies et/ou antécédents thromboemboliques veineux (TEV)

6.2.3.1. TEV et CHC

Considérations générales

On estime le risque de TEV chez la femme d'âge reproductif à 5 à 10 cas par 100.000 années-femmes (Folia Pharmacotheapeutica février 2013). Le risque peut être **acquis** : âge plus élevé, obésité, immobilité, tabagisme, interventions chirurgicales, cancer (etc...), mais également **congénital**, du fait d'une mutation génétique (facteur V Leiden, prothrombine, antithrombine, Protéine C, Protéine S, voire MTHFR). Dans ce contexte de risque plus élevé de TEV, on parle de **thrombophilie**. La CHC, du fait de son contenu estrogénique entraîne un accroissement du risque de TEV proportionnel à la dose d'éthinylestradiol (50>30-40>20 µg/jour) du fait d'un effet procoagulant surtout hépatique et augmentant essentiellement la résistance à la protéine C activée. La présence dans la combinaison estroprogestative d'un progestatif androgénique (1^{re} et 2^e générations) bride l'effet estrogénique tandis que les progestatifs non- ou même anti-androgéniques (3^e et 4^e générations) n'ont pas cette capacité. Dès lors, les estroprogestatifs contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel entraînent un accroissement du risque de TEV de 2 à 3 fois (20 cas par 100.000 années-femmes environ) par rapport aux non-utilisatrices et ceux contenant les progestatifs de 3^e - 4^e génération entraînent un doublement du risque par rapport au levonorgestrel (environ 40 cas par 100.000 années-femmes). Cet accroissement est surtout marqué pendant les 6 à 12 premiers mois d'utilisation, et se manifeste aussi bien pour les CHC orales que transdermiques ou vaginales. Le risque plus élevé des patientes souffrant de thrombophilie se voit accru par la prise d'une CHC (Chan 2004, Tchaikovski 2010). Il est important de remarquer que la grossesse entraîne une augmentation du risque de TEV de 6 à 10 fois et les 6 premières semaines du post-partum, une augmentation jusqu'à 22 fois (Sultan 2012) (de 60 à 300 cas environ par 100.000 années-femmes). Ceci montre l'importance d'une contraception face aux grossesses non désirées, particulièrement chez la femme atteinte de thrombophilie. La recherche du risque de thrombophilie par l'analyse des facteurs génétiques est relativement chère et

ne sera envisageable en routine avant d'administrer une CHC que lorsque la technique par Microarray à diagnostic multiple sera implémentée, et de prix accessible. Actuellement, les critères de recherche d'une thrombophilie congénitale sont les suivants :

- 1) histoire personnelle de TEV
- 2) membre(s) de la famille de moins de 45 ans ayant présenté une TEV
- 3) histoire familiale de TEV pendant la grossesse, sous pilule contraceptive contenant un estrogène, ou au cours d'un traitement hormonal de la ménopause contenant des estrogènes
- 4) membre(s) de la famille présentant une mutation connue d'un gène de thrombophilie (Grody 2001).

En conclusion, la contraception hormonale chez les femmes à risque de TEV ne devrait pas contenir d'estrogènes.

Classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Histoire personnelle de TEV** (c'est-à-dire thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire). - Risque inacceptable (catégorie 4).
- **Histoire personnelle de TEV traitée par anticoagulants** : catégorie 4.
- **Histoire familiale de TEV** (a) famille 1^{er} degré < 45 ans : catégorie 3 (b) famille 1^{er} degré > 45 ans : catégorie 2. Il y a ici indication d'un screening des facteurs thrombogéniques.
- **Immobilisation pour chirurgie majeure** : catégorie 4, mais chirurgie majeure sans immobilisation : catégorie 2;
- **Chirurgie mineure** sans immobilisation : catégorie 1 (CHC acceptable sans restriction).
- **Immobilité sans relation avec chirurgie** : p. ex. chaise roulante ou maladie asthénisante : catégorie 3 (CHC non recommandable).
- **Mutation thrombogène diagnostiquée** : catégorie 4 (CHC inacceptable)
- **Veines variqueuses** : CHC acceptée sans restriction (catégorie 1);
- **Thrombophlébites superficielles** : CHC non contre-indiquée (catégorie 2).

6.2.3.2. TEV et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

Les grandes études épidémiologiques ne rapportent pas de risque accru avec les POP et l'implant à l'étonogestrel, tandis que deux études cas-témoins portant sur peu de cas semblent dégager un risque accru sous DMPA (RR=2,67, statistiquement significative) (Mantha 2012).

- **Histoire personnelle de TEV**, traitée ou non par anticoagulants : les contraceptions comportant un progestatif seul ne sont pas contre-indiquées (catégorie 2).
- **Histoire familiale de 1^{er} degré** : les contraceptions comportant un progestatif seul sont acceptables sans restriction (catégorie 1)
- **Chirurgie avec immobilisation** : les contraceptions comportant un progestatif seul non contre-indiquées (catégorie 2) **chirurgie sans immobilisation** : POP acceptées sans restriction (catégorie 1); **immobilisation au long cours sans chirurgie** : catégorie 1.
- **Mutation thrombogènes connues** ; les contraceptions comportant un progestatif seul non contre-indiquées : catégorie 2
- **Veines variqueuses et thrombophlébites superficielles** : les contraceptions comportant un progestatif seul acceptables sans restriction (catégorie 1).

6.2.3.3. TEV et DIU-lévonorgestrel (WHO 2009, UKMEC 2009)

La même classification est adoptée par WHOMEK et UKMEC que pour les contraceptions comportant un progestatif seul, du fait du contenu progestatif seul de ce système intra-utérin.

6.2.4. Maladies cardiovasculaires (hypertension, ischémie myocardique, AVC)

6.2.4.1. Hypertension

6.2.4.1.1. Hypertension et CHC : considérations générales

L'hypertension - diagnostiquée après plusieurs mesures tensionnelles effectuées à des moments différents - est un facteur de risque primaire d'AVC et d'infarctus du myocarde (IM). Le recours à la CHC

augmente modérément le risque de développer une hypertension d'un facteur environ 1,8 (1,5-2,3), proportionnellement à la durée de la prise et à la dose et la nature des estroprogestatifs utilisés (Chasan 1996). Une revue systématique de la littérature par Curtis et al (Curtis 2006), qui a servi de base à l'établissement des critères d'éligibilité du WHO dans le domaine du risque hypertensif sous CHC, conclut que les femmes hypertensives utilisatrices de CHC ont un risque significativement plus élevé d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde que les hypertensives non utilisatrices de CHC, tandis que le risque n'était pas plus élevé en ce qui concernait les hémorragies cérébrales. De plus, l'hypertension n'augmente pas le risque d'accidents thromboemboliques veineux.

Risques cardiovasculaires multiples et CHC

La conjonction de deux ou a fortiori de plusieurs facteurs de risque : âge plus élevé, tabagisme, diabète, hypertension et obésité entraînent un accroissement substantiel du risque cardiovasculaire et dès lors l'utilisation de CHC n'est pas recommandée ou inacceptable selon le niveau de risque (catégorie 3 et 4 pour WHO et UKMEC 2009) (WHO 2009, UKMEC 2009).

Différentes catégories hypertensives et CHC : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

- Lorsque l'hypertension est cliniquement prouvée (mesures répétées) et adéquatement contrôlée, on peut estimer que le risque de complication vasculaire (IM, AVC) est moindre mais néanmoins le risque de CHC est considéré comme supérieur à l'avantage, et les CHC ne sont pas recommandées (catégorie 3).
- La pression artérielle est élevée : (a) systolique entre 140 et 159 mmHg, et diastolique entre 90 et 94 mmHg. Les CHC ne sont pas recommandées (catégorie 3) et si (b) la systolique est ≥ 160 et la diastolique ≥ 95 mmHg les CHC sont inacceptables (catégorie 4); d'autres contraceptions doivent être recherchées.
- Présence de maladies vasculaires additionnelles à l'hypertension et CHC
Si des maladies vasculaires telles que coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive ou accident ischémique transitoire sont également présentes, les CHC ne peuvent être utilisées (catégorie 4).
- Femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique et CHC
Le risque d'IM et de TEV peut être très légèrement accru sans contre-indiquer la prise d'une CHC (catégorie 2).

6.2.4.1.2. Hypertension et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

Risques cardiovasculaires multiples (âge plus élevé, tabagisme, diabète et obésité) : s'additionnent à l'hypertension, ils ne contre-indiquent pas le recours à la POP et à l'implant à l'étonogestrel (catégorie 2) mais ne sont pas recommandés (catégorie 3) en ce qui concerne l'injection de DMPA.

Différentes catégories hypertensives et contraception comportant un progestatif seul

- Lorsque l'hypertension est bien contrôlée, l'utilisation de POP et implant à l'étonogestrel est recommandée (catégorie 1) et la DMPA n'est pas contre-indiquée (catégorie 2). Si la pression artérielle reste inférieure à 160/95 mmHg toutes les contraceptions comportant un progestatif seul sont acceptables sans restriction (catégorie 1); il en est de même pour les pressions plus élevées pour POP et implant à l'étonogestrel, la DMPA passant en catégorie 2.
- Si une maladie vasculaire s'ajoute à l'hypertension, POP et implant à l'étonogestrel ne sont pas contre-indiqués (catégorie 2) mais l'administration de DMPA n'est pas recommandée (catégorie 3).
- Chez la femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique les différentes contraceptions comportant un progestatif seul sont recommandés (catégorie 1).

6.2.4.1.3. Hypertension et DIU-lévonorgestrel (WHO 2009, UKMEC 2009)

Quand l'hypertension artérielle s'accompagne d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (âge, obésité, tabagisme, diabète) ou d'autres maladies vasculaires (coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive et accident ischémique transitoire), le recours au DIU-lévonorgestrel n'est pas contre-indiqué (catégorie 2) tandis que lorsque l'hypertension se présente

seule, qu'elle soit contrôlée ou non, sévère ou non, le DIU-lévonorgestrel est recommandable (catégorie 1), y compris chez la femme ayant présenté un antécédent d'hypertension gravidique.

6.2.4.2. Ischémie myocardique

6.2.4.2.1. Ischémie myocardique (IM) et CHC

6.2.4.2.1.1. Considérations générales

Au travers d'une importante littérature, notamment de grandes études de cohortes, cas-témoins et méta-analyses, se dégage clairement la notion d'un accroissement du risque d'infarctus myocardique chez les utilisatrices de CHC par rapport aux non utilisatrices (OR 2,45 IC 95% 1,91-3,22), risque devenant non significatif chez les anciennes utilisatrices (Khader 2003) avec une tendance à l'élévation du risque en fonction de l'augmentation de la dose d'éthinylestradiol (50>30-40>20 µg/jour) et avec un accroissement moindre du risque pour les CHC contenant un progestatif de 3^e génération par rapport aux 1^{re} et 2^e générations. Une grande étude de cohorte récente (Lidegaard 2012b) montre un accroissement du risque d'IM de 1,4 à 2,3 chez les utilisatrices selon le type de CHC, avec élévation du risque significativement en fonction de la dose d'éthinylestradiol, mais cette fois sans différence selon le type de progestatif.

6.2.4.2.1.2. Antécédents ou ischémie myocardique en cours et CHC

Le risque accru associé à la prise de tous les CHC rend cette contraception inacceptable, y compris sous sa forme d'anneau vaginal ou de patch (catégorie 4) (WHO 2009, UKMEC 2009).

6.2.4.2.2. IM et contraception comportant un progestatif seul

6.2.4.2.2.1. Considérations générales

Une méta-analyse de Chaktoura et al (Chaktoura 2011) reprenant plusieurs études observationnelles ne met en évidence aucun accroissement du risque d'IM sous traitement par contraception comportant un progestatif seul, mais les données apparaissent cependant limitées. Néanmoins, dans l'étude de cohorte danoise (Lidegaard 2012b) un accroissement du risque n'est pas non plus démontré, une fois encore sur des données limitées.

6.2.4.2.2.2. IM et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

Vu l'incertitude quant au risque d'IM sous contraception comportant un progestatif seul, l'initiation d'un traitement par POP et implant à l'étonogestrel est acceptable en catégorie 2 mais la continuation au long cours n'est pas recommandée (catégorie 3) par crainte d'une diminution des estrogènes endogènes, s'accompagnant d'un effet dyslipidémiant avec réduction du HDL-cholestérol. Cet effet étant plus marqué pour DMPA entraîne le classement de celle-ci en catégorie 3.

6.2.4.2.3. IM et DIU-lévonorgestrel

Pour les mêmes raisons, le DIU-lévonorgestrel est classé en catégorie 2 pour l'initiation et en catégorie 3 pour la continuation, bien que son impact métabolique soit relativement réduit. Cette classification semble trop sévère !

Addendum : valvulopathies et greffe cardiaque voir question 4.3

6.2.4.3. AVC

6.2.4.3.1. AVC et CHC

6.2.4.3.1.1. Considérations générales

Bien que certaines études de cohorte n'aient pas montré d'accroissement du risque d'AVC sous CHC, la majorité des études montre cependant, y compris au niveau des méta-analyses, un accroissement du risque portant essentiellement sur les accidents thrombotiques non hémorragiques, chez les femmes en cours de traitement par CHC et non les anciennes utilisatrices. La méta-analyse de Chan

(Chan 2004) indique un OR de 1,92 (IC 95% 1,44-2,57) sans que l'on puisse observer une variation du risque selon la dose d'éthinylestradiol ou la nature du progestatif. Ces observations sont confirmées par la grande étude de cohorte danoise (Lidegaard 2012b) qui montre un accroissement du risque thrombotique de 1,4 à 2,2 par rapport aux non utilisatrices, non seulement pour les formes combinées orales mais aussi vaginales et transdermiques.

6.2.4.3.1.2. Antécédents d'AVC incluant les accidents ischémiques transitoires (AIT) et prise de CHC : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

L'utilisation de CHC est inacceptable (catégorie 4).

6.2.4.3.2. AVC, AIT et contraception comportant un progestatif seul

6.2.4.3.2.1. Considérations générales

Aussi bien la méta-analyse de Chaktoura et al (Chaktoura 2009) que l'étude de cohorte danoise (Lidegaard 2012b) ne montrent pas d'accroissement du risque d'AVC ou AIT sous contraception comportant un progestatif seul (POP, implant à l'étonogestrel ou DMPA) mais une certaine insuffisance des données est soulignée. De même, il n'y pas d'accroissement du risque sous DIU-lévonorgestrel (Lidegaard 2012b).

6.2.4.3.2.2. Classification du risque (WHO 2009, UKMEC 2009)

POP et implant à l'étonogestrel sont considérés par UKMEC et WHOMEK comme acceptables à l'initiation (catégorie 2) et ne sont pas recommandés au long cours (catégorie 3), une relégation qui apparaît sévère, compte tenu des études épidémiologiques.

6.2.4.3.3. AVC, AIT et DIU-lévonorgestrel

Les mêmes classifications en catégorie 2 à l'initiation et catégorie 3 à la continuation sont applicables avec le DIU-lévonorgestrel, et apparaissent trop sévères également.

6.2.5. Migraine

6.2.5.1. Migraine et CHC

6.2.5.1.1. Considérations générales

Les céphalées migraineuses entraînent (en l'absence de CHC) une augmentation du risque d'AVC ischémique de l'ordre d'environ 2 fois chez les femmes d'âge reproductif et ce risque est encore doublé s'il s'agit de migraine avec aura (visuelle, paresthésique, aphasique, auditive...) (Mac Gregor 2007). L'administration d'une CHC aux femmes migraineuses augmente le risque d'AVC ischémique, avec un risque encore augmenté en cas de migraine avec aura, de l'ordre de 2 à 4 fois par rapport aux non utilisatrices de CHC. De plus, le risque d'AVC augmente encore s'il s'agit de femmes ayant plus de 35 ans, tabagiques ou hypertendues (effet synergique) (Chang 1999).

6.2.5.1.2. Classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Céphalées NON migraineuses** (modérées ou sévères) : la prise initiale d'une CHC est admise sans restriction (catégorie 1) et sa continuation n'est pas contre-indiquée (catégorie 2).
- **Migraines sans aura** : (a) avant 35 ans, selon WHOMEK (Guillebaud 2000), la prise initiale est acceptable (catégorie 2) mais la continuation n'est pas recommandée (catégorie 3); (b) après 35 ans, la continuation devient inacceptable (catégorie 4).
- **Migraines avec aura**, quel que soit l'âge : CHC inacceptable (catégorie 4).
- **Antécédents de migraine avec aura** (il y a plus de 5 ans) : CHC non recommandée par UKMEC (catégorie 3) (UKMEC 2009).

6.2.5.2. Migraine et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

Il n'y a pas d'étude de contraception comportant un progestatif seul versus placebo chez les femmes migraineuses, mais la contraception comportant un progestatif seul ne semble pas associée avec un risque accru d'AVC (WHO 2009).

- **Céphalées non migraineuses** : la contraception comportant un progestatif seul est acceptable sans restriction (catégorie 1)
- **Migraines sans aura à tout âge** : la contraception comportant un progestatif seul est acceptable (catégorie 2)
- **Migraines avec aura en cours**, ou antécédents de migraine avec aura : la contraception comportant un progestatif seul acceptable en catégorie 2 par UKMEC et sa continuation est non recommandée par WHOMEK (catégorie 3).

6.2.5.3. Migraines et DIU-lévonorgestrel (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Céphalées non migraineuses** : catégorie 1
- **Migraines sans aura à tout âge** : catégorie 2
- **Migraines avec aura à tout âge ou antécédent** : catégorie 2 pour UKMEC mais la continuation n'est pas recommandée pour WHOMEK (catégorie 3). Tout changement de l'aspect clinique des céphalées/ migraines doit être évalué.

6.2.6. Diabète

6.2.6.1. Diabète et CHC

6.2.6.1.1. Considérations générales

Le diabète de type II augmente dans les populations juvéniles en parallèle avec l'augmentation de l'obésité, et la fréquence du diabète chez les femmes de 20 ans est de l'ordre de 6-8%. Sur le plan métabolique, les CHC ont peu d'impact sur la tolérance glucidique et la sensibilité insulinaire de la femme normale et perturbent peu ces paramètres chez la femme diabétique, n'augmentant pas ou peu le besoin d'insuline dans le diabète insulino-requérant. La protection contraceptive est d'autant plus nécessaire que la grossesse diabétique avec ses répercussions maternelles et fœtales doit être strictement planifiée et que l'équilibre métabolique péri-conceptionnel doit être optimal (Skouby 2012). En l'absence de problème vasculaire, la CHC est donc une contraception bien indiquée, mais par contre, s'il existe des troubles cardiovasculaires et des complications macro et microvasculaires diabétiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie e.a.) la CHC est contre-indiquée. Bien que le lévonorgestrel entraîne une insulino-résistance plus importante que les progestatifs de 3^e et 4^e générations, aucune différence dans la tolérance métabolique de ces divers CHC n'a été observée chez les diabétiques. De plus, le risque thrombotique artériel, important dans le diabète, est plus influencé par les taux estrogéniques que par les différents progestatifs (Lidegaard 2012b).

6.2.6.1.2. Classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Antécédent de diabète gestationnel** : indication sans restriction des CHC (catégorie 1). L'utilisation de CHC n'augmente pas le risque de développer un diabète clinique et ne perturbe pas les paramètres lipidiques.
- **Diabète sans complication vasculaire** : (a) diabète de type 2 et (b) diabète de type 1 : pas de contre-indication à la prise de CHC (catégorie 2).
- **Diabète avec complications vasculaires** (néphropathie/rétinopathie/neuropathie) CHC non recommandées ou inacceptables (catégories 3/4) selon la sévérité des complications.
- **Diabète avec autres lésions vasculaires ou diabète d'une durée de plus de 20 ans** : catégories 3/4 selon sévérité des lésions.

6.2.6.2. Diabète et contraception comportant un progestatif seul (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Diabète gestationnel** ; catégorie 1
- **Diabète 1 et 2 sans complication vasculaire** : catégorie 2
- **Diabète 1 et 2 avec complications vasculaires ou diabète de plus de 20 ans** : catégorie 2 pour POP et implant à l'étonogestrel mais catégorie 3 (non recommandé) pour DMPA

6.2.6.3. Diabète et DIU-lévonorgestrel (WHO 2009, UKMEC 2009)

Le DIU-lévonorgestrel est recommandé sans restriction en cas d'antécédents de diabète gestationnel (catégorie 1) et non contre-indiqué (catégorie 2) aussi bien dans le diabète non compliqué qu'en cas de lésion vasculaire.

6.2.7. Post-partum

6.2.7.1. Post-partum d'une femme qui n'allait pas

N.B. : Le post-partum correspond ici à la période qui suit l'accouchement, y compris d'un mort-né, après 24 semaines de gestation.

6.2.7.1.1. Utilisation des CHC : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Dans le cas d'une mère qui n'allait pas, et qui ne présente pas de pathologie circulatoire, hépatorenale, endocrinométabolique ou autre pouvant constituer une contre-indication à la contraception hormonale combinée, le recours à cette contraception peut se faire sans restriction dès le 21^e jour du post-partum (catégorie 1).

6.2.7.1.2. Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Le recours à une contraception par progestatif oral seul (POP), à la médroxyprogestérone dépôt (DMPA) ou à l'implant à l'étonogestrel peut se faire sans restriction dès le moment où la femme est prête à reprendre son activité sexuelle que ce soit avant ou après 21 jours de post-partum (catégorie 1), sans restriction.

6.2.7.1.3. Utilisation du DIU-lévonorgestrel : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Le recours au DIU-lévonorgestrel peut être effectué par l'insertion du DIU dès les premières minutes suivant la délivrance placentaire, voire même à l'occasion de la césarienne, le cas échéant. Cependant, il existe un risque plus important de perforation utérine ou d'expulsion lors d'une insertion précoce que plus tardivement, et cette insertion est interdite en cas d'infection puerpérale. Avec prudence l'UKMEC (UKMEC 2009) ne conseille l'insertion qu'au delà de 4 semaines post-partum (catégorie 1) et considère l'insertion avant 4 semaines comme plus dangereuse (catégorie 3). L'insertion post-placentaire immédiate, particulièrement post-césarienne, semblerait entraîner moins d'expulsion que l'insertion d'intervalle (UKMEC 2009).

6.2.7.2. Post-partum d'une patiente qui allaite

6.2.7.2.1. Considérations générales

Chez une femme allaitante, les CHC peuvent entraîner une diminution à la fois de la quantité et de la qualité du lait maternel au cours de la période post-partum. Un suivi à long terme des enfants dont la mère utilisait une CHC ou une contraception comportant un progestatif seul pendant l'allaitement n'a montré aucun effet décelable concernant le développement, la santé ou le comportement psychologique du nouveau-né, mais l'évidence est limitée (FFPRHC 2004). Le recours aux contraceptions comportant un progestatif seul pendant le post-partum des femmes allaitantes n'a pas d'impact sur le lait maternel ni la santé du nourrisson. On n'a pas observé d'effet particulier du DIU-lévonorgestrel sur l'allaitement.

6.2.7.2.2. Utilisation des CHC : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

L'administration de CHC chez la femme allaitante avant 6 semaines de post-partum constitue un risque inacceptable du fait de la réduction de la quantité et la qualité du lait (catégorie 4). Entre 6 semaines et 6 mois, chez la femme qui nourrit exclusivement au sein, ou presque, le risque des CHC dépasse l'avantage (catégorie 3), mais cette relation s'inverse si la femme nourrit partiellement (catégorie 2) et, au-delà de 6 mois d'allaitement il n'y a plus de restriction à la prise de CHC (catégorie 1).

6.2.7.2.3. Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif seul, oral, injectable ou implantable peuvent être administrées dès le début du post-partum, qu'il y ait allaitement ou pas (FFPRHC 2004). Certains suggèrent, particulièrement en ce qui concerne l'injection d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA), d'attendre le 21^e jour du post-partum (catégorie 2) c'est-à-dire jusqu'à ce que la production de lait maternel soit bien établie.

6.2.7.2.4. Utilisation du DIU-lévonorgestrel : classification (WHO 2009, UKMEC 2009)

Chez la femme postpartale qui allaite, l'insertion d'un DIU-lévonorgestrel est soumis aux mêmes contraintes que chez la non- allaitante : acceptable sans restriction au-delà de 4 semaines (catégorie 1); catégorie 3 entre 48 heures et 4 semaines de post-partum (risque de perforation et d'expulsion) et catégorie 4 si infection puerpérale.

6.2.8. Contraception du post-abortum

Celle-ci concerne l'avortement spontané ou induit (médicalement ou chirurgicalement) lors d'une grossesse de moins de 24 semaines. Un counseling à visée contraceptive doit être envisagé dès le moment de l'intervention. Les femmes peuvent recommencer à ovuler après seulement 16 jours à la suite de la procédure : il peut donc y avoir une "urgence contraceptive" (Black 2004b).

6.2.8.1. Utilisation des CHC (WHO 2009, UKMEC 2009)

Une contraception par CHC peut être commencée immédiatement après l'interruption médicale ou chirurgicale ou après l'avortement spontané, et de préférence avant le 5^e jour post-abortum. Y compris après un avortement septique (catégorie 1) (Gaffield 2009b).

6.2.8.2. Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul

Une contraception comportant un progestatif seul, orale ou parentérale, répond exactement aux mêmes conditions (catégorie 1).

6.2.8.3. Utilisation d'un DIU-lévonorgestrel

Un DIU-lévonorgestrel peut être inséré immédiatement après une interruption médicale ou chirurgicale du 1^{er} trimestre (catégorie 1) ou du 2^e trimestre (catégorie 2 : risque d'expulsion et de perforation légèrement accru). L'insertion d'un DIU-lévonorgestrel est inacceptable immédiatement après un avortement septique (catégorie 4) (WHO 2009, UKMEC 2009).

6.3. Conclusions du Jury

Afin de répondre à cette question, le jury a développé le tableau ci-dessous, basé sur l'avis de l'expert, du WHOMEK et surtout sur les recommandations d'UKMEC 2009, dans lesquelles les catégories suivantes sont utilisées :

Catégorie 1 : pas de restriction quant à la méthode contraceptive proposée
Catégorie 2 : avantages supérieurs aux risques potentiels
Catégorie 3 : risques potentiels supérieurs aux avantages
Catégorie 4 : risques encourus inacceptables

(UKMEC 2009, UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2010)

Quelles sont les contraceptions hormonales à recommander en cas de :		Caté- té- gorie	
Situation pré et post opératoire chirurgicale	Dans cette situation, le problème contraceptif majeur concerne l'accroissement du risque thromboembolique veineux (TEV) du fait de l'immobilisation et de sa durée, de la chirurgie (majeure ou mineure), des facteurs de risque associés (âge, poids, antécédents thrombophiliques...), risques qui vont se combiner avec le risque prothrombotique représenté par la CHC si celle-ci est utilisée.		
Chirurgie planifiée chez une utilisatrice de CHC (oral, transdermique, vaginal)	S'il s'agit d'une chirurgie majeure c'est à dire d'une durée de plus de 30 minutes + immobilisation 48 heures ou plus (chirurgie générale et orthopédique, traumatique, et neurochirurgicale) OU intervention mineure (< 30 min) mais avec hypotension, ou longue immobilisation subséquente, ou chirurgie des membres inférieurs OU interventions laparoscopiques complexes (cure d'endométriose, hystérectomie, cholécystectomies)	Arrêt CHC 4 semaines avant l'intervention La reprise de CHC n'est pas recommandée jusqu'à la première menstruation survenant au moins 2 semaines après le retour à la mobilisation complète	4
	S'il s'agit d'une chirurgie majeure sans immobilisation subséquente prolongée (48 h)	CHC acceptable (Guillebaud)	2 (4)
	S'il s'agit d'interventions mineures : stérilisation tubaire par laparoscopie, extraction dentaire	Conserver CHC	1
	S'il s'agit d'interventions mineures en chirurgie des membres inférieurs (arthroscopie opératoire, ligature des veines variqueuses et même sclérothérapie) + < 30 minutes		1
Immobilisation sans intervention chirurgicale : hospitalisation pour un traumatisme aigu,		La contraception par CHC devrait être arrêtée au profit d'une autre forme de contraception telle que la contraception comportant un progestatif seul ou le DIU-	3

maladie aiguë, maladie débilitante, paralysie, chaise roulante		lévonorgestrel	
Chirurgie planifiée chez une patiente sous contraception comportant un progestatif seul	Aussi bien la chirurgie majeure que la chirurgie mineure et l'immobilisation non liée à une intervention chirurgicale	Pas de risque de TEV sauf en ce qui concerne l'injection de médroxyprogestérone retard (DMPA) (risque relatif de 2,67 par rapport aux non-utilisatrices)	2
Chirurgie planifiée chez une patiente sous DIU-lévonorgestrel	Aussi bien la chirurgie majeure que la chirurgie mineure et l'immobilisation non liée à une intervention chirurgicale	Le DIU-lévonorgestrel peut rester en place dans toutes les conditions	1
Patiente admise d'urgence pour une intervention chirurgicale NON planifiée	Accident, notamment de la route, traumatismes divers, autres urgences chirurgicales et notamment des fractures, justifiant souvent de longues immobilisations	Arrêt immédiat de la CHC Eventuellement passage à une contraception comportant un progestatif seul	3-4
Tabagisme	Le tabagisme est impliqué, souvent proportionnellement à son ampleur et sa durée, dans un excès de morbidité et de mortalité de diverses natures. L'OMS estime qu'avant 35 ans, la mortalité des utilisatrices de CHC qui fument est de 1 par 100.000/an et qu'après 35 ans le risque est décuplé. Une grande étude montre que le tabagisme est aussi un facteur de risque de TEV chez les utilisatrices de CHC.		
Tabagisme + CHC et femmes âgées de moins de 35 ans	Le risque vasculaire n'augmente pas significativement		2
Tabagisme + CHC et femmes âgées de plus de 35 ans < 15 cigarettes/jour	Accroissement des infarctus du myocarde		3
Tabagisme + CHC et femmes âgées de plus de 35 ans ≥15 cigarettes/jour	Accroissement fort des infarctus du myocarde	La cessation du tabagisme doit être de plus d'un an pour redescendre en catégorie 2 Le risque vasculaire du tabagisme se dissipant en 1 à 5 ans après l'arrêt du tabac	4
Tabagisme et contraception comportant un progestatif seul			1
Tabagisme et DIU-lévonorgestrel			1
Coagulopathies et/ou antécédents thromboemboliques veineux (TEV)			
TEV et CHC	Histoire personnelle de TEV (c'est-à-dire thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmo-		4

	naire)		
	Histoire personnelle de TEV traitée par anticoagulants		4
	Histoire familiale de TEV - famille 1 ^{er} degré < 45 ans - famille 1 ^{er} degré > 45 ans	Indication d'un screening des facteurs thrombogéniques	3 2
	Immobilisation pour chirurgie majeure		4
	Chirurgie majeure sans immobilisation		2
	Chirurgie mineure sans immobilisation	CHC acceptable sans restriction	1
	Immobilité sans relation avec chirurgie	CHC non recommandable	3
	Mutation thrombogène diagnostiquée	CHC inacceptable	4
	Veines variqueuses	CHC acceptée sans restriction	1
	Thrombophlébites superficielles	CHC non contre-indiquée	2
Critères de recherche d'une thrombophilie congénitale	Actuellement, les critères de recherche d'une thrombophilie congénitale sont les suivants : 1) histoire personnelle de TEV 2) membre(s) de la famille de moins de 45 ans présentant une TEV 3) histoire familiale de TEV pendant la grossesse, sous pilule contraceptive contenant un estrogène, ou au cours d'un traitement hormonal de la ménopause contenant des estrogènes 4) membre(s) de la famille présentant une mutation connue d'un gène de thrombophilie (Grody 2001).		
TEV et contraception comportant un progestatif seul TEV et DIU-lévonorgestrel	Histoire personnelle de TEV, traitée ou non par anticoagulants	pas de risque accru pour TEV (sauf avec DMPA)	2
	Histoire familiale de 1 ^{er} degré	acceptées sans restriction	1
	Chirurgie avec immobilisation	non contre-indiquées	2
	Chirurgie sans immobilisation	acceptées sans restriction	1
	Immobilisation au long cours sans chirurgie	acceptées sans restriction	1
	Mutation thrombogènes connues	non contre-indiquées	2
	Veines variqueuses et thrombophlébites superficielles	acceptées sans restriction	1
Maladies cardiovasculaires (hypertension, ischémie myocardique, AVC)			
Hypertension			
Hypertension et CHC	L'hypertension – correctement diagnostiquée - est un facteur de risque primaire d'AVC et d'infarctus du myocarde (IM). Le recours à la CHC augmente modérément le risque de développer une hypertension d'un facteur environ 1,8. Les femmes hypertensives utilisatrices de CHC ont un risque significativement plus élevé d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde, tandis que le risque n'était pas plus élevé en ce qui concernait les hémorragies cérébrales. De plus, l'hypertension n'augmente pas le risque d'accidents thromboemboliques veineux.		

	La conjonction de deux ou a fortiori de plusieurs facteurs de risque : âge plus élevé, tabagisme, diabète, hypertension et obésité entraînent un accroissement substantiel du risque cardiovasculaire et dès lors l'utilisation de CHC n'est pas recommandée ou inacceptable selon le niveau de risque (catégorie 3 et 4).		
	Hypertension cliniquement prouvée (mesures répétées)	3	
	PA systolique 140 - 159mmHg, et PA diastolique 90 - 94mmHg	CHC pas recommandée 3	
	PA systolique \geq 160 et diastolique \geq 95mmHg	CHC inacceptable 4	
	Hypertension et CHC + maladies vasculaires telles que coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive ou accident ischémique transitoire	CHC inacceptable 4	
	Femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique et CHC	Le risque d'IM et de TEV peut être très légèrement accru sans contre-indiquer la prise d'une CHC 2	
Hypertension et contraception comportant un progestatif seul	Risques cardiovasculaires multiples (âge plus élevé, tabagisme, diabète et obésité) : s'ajoutent à l'hypertension	ils ne contre-indiquent pas le recours à la contraception comportant un progestatif seul outre	2
		l'injection de DMPA n'est pas recommandée	3
	Hypertension bien contrôlée	L'utilisation de contraception comportant un progestatif seul est recommandée et	1
		DMPA n'est pas contre-indiquée	2
	Si la pression artérielle <160/95 mmHg	contraception comportant un progestatif seul acceptable sans restriction	1
		DMPA n'est pas contre-indiquée	2
	Si une maladie vasculaire s'ajoute	contraception comportant un progestatif seul pas contre-indiquées mais	2
		DMPA pas recommandée	3
Chez la femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique	contraception comportant un progestatif seul est recommandée	1	
Hypertension et DIU-lévonorgestrel	Quand hypertension + autres facteurs de risque cardiovasculaires (âge, obésité, tabagisme, diabète) ou autres maladies vasculaires (coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive et accident ischémique transitoire)	Pas de contre-indication 2	

	Hypertension seule (qu'elle soit contrôlée ou non, sévère ou non), y compris chez la femme ayant présenté un antécédent d'hypertension gravidique	Recommandé	1
Ischémie myocardique			
IM et CHC	Il existe un accroissement clair du risque d'infarctus myocardique chez les utilisatrices de CHC, avec une tendance à l'élévation du risque en fonction de la dose d'éthinylestradiol (50>30-40>20 µg/jour) et avec un accroissement moindre du risque pour les CHC contenant un progestatif de 3 ^e génération par rapport aux 1 ^{re} et 2 ^e générations. Une grande étude de cohorte récente montre un accroissement du risque d'IM de 1,4 à 2,3.		
	Antécédents ou ischémie myocardique en cours et CHC	CHC inacceptable, y compris anneau vaginal ou patch	4
IM et contraception comportant un progestatif seul	Aucun accroissement du risque d'IM sous traitement par contraception comportant un progestatif seul est mis en évidence, mais les données apparaissent cependant limitées.		
		Initiation d'un traitement est acceptable	2
		Continuation au long cours n'est pas recommandée (incertitude sur le risque, crainte d'une diminution des estrogènes endogènes, s'accompagnant d'un effet dyslipidémiant avec réduction du HDL-cholestérol)	3
		DMPA (avec perturbation plus forte des lipides)	3
IM et DIU-lévonorgestrel		Initiation d'un traitement est acceptable	2
		Continuation au long cours n'est pas recommandée (mêmes raisons)	3
Addendum: valvulopathies et greffe cardiaque	Valvulopathie : sténose et/ou incompetence d'une ou plusieurs des 4 valves cardiaques : sans complications	CHC acceptable DIU-lévonorgestrel recommandé	2 1
	en cas de complication (hypertension pulmonaire, fibrillation auriculaire, endocardite subaiguë antérieure)	CHC inacceptable DIU-lévonorgestrel acceptable	4 2
	En cas d'anomalies cardiaques congénitales	Même stratégie que dans les cas de valvulopathie	
	En cas de greffe cardiaque, sous thérapeutique immunosuppressive	CHC de faible dosage acceptable	2
AVC			
AVC et CHC	La majorité des études montre un accroissement du risque thrombotique. Une grande étude danoise montre un accroissement du risque thrombotique de 1,4 à 2,2 par rapport aux non utilisatrices, non seulement pour les formes combinées orales mais aussi vaginales et		

	transdermiques.		
	Antécédents d'AVC incluant les accidents ischémiques transitoires (AIT)	CHC inacceptable	4
AVC, AIT et contraception comportant un progestatif seul	Les études existantes ne montrent pas d'accroissement du risque d'AVC ou AIT sous contraception comportant un progestatif seul (POP, implant à l'étonogestrel ou DMPA) mais une certaine insuffisance des données est soulignée. De même, il n'y pas d'accroissement du risque sous DIU-lévonorgestrel.		
	POP et implant à l'étonogestrel	Acceptables à l'initiation Pas recommandés au long cours (classification semble sévère)	2 3
AVC, AIT et DIU-lévonorgestrel		Acceptable à l'initiation Pas recommandés au long cours (classification semble sévère)	2 3
Migraine			
Migraine et CHC	Les céphalées migraineuses entraînent (en l'absence de CHC) une augmentation du risque d'AVC ischémique de l'ordre d'environ 2 fois chez les femmes d'âge reproductif et ce risque est encore doublé s'il s'agit de migraine avec aura (visuelle, paresthésique, aphasique, auditive...).		
	L'administration d'une CHC aux femmes migraineuses augmente le risque d'AVC ischémique, avec un risque encore augmenté en cas de migraine avec aura, de l'ordre de 2 à 4 fois par rapport aux non utilisatrices de CHC.		
	De plus, le risque d'AVC augmente encore s'il s'agit de femmes ayant plus de 35 ans, tabagiques ou hypertendues (effet synergique).		
	Céphalées NON migraineuses (modérées ou sévères)	Prise initiale d'une CHC est admise sans restriction	1
		Continuation n'est pas contre-indiquée	2
	Migraines sans aura avant 35 ans	Prise initiale CHC acceptable	2
		Continuation pas recommandée	3
Migraines sans aura après 35 ans	Continuation inacceptable	4	
Migraines avec aura, quel que soit l'âge	CHC inacceptable	4	
Antécédents de migraine avec aura (il y a plus de 5 ans)	CHC non recommandée	3	
Migraine et contraception comportant un progestatif seul	Pas d'étude de contraception comportant un progestatif seul versus placebo chez les femmes migraineuses, mais la contraception comportant un progestatif seul ne semble pas associée avec un risque accru d'AVC.		
	Céphalées non migraineuses	contraception comportant un progestatif seul est acceptable sans restriction	1
	Migraines sans aura à tout âge	contraception comportant un progestatif seul est acceptable	2
	Migraines avec aura en cours, ou antécédents de migraine avec aura	Prise initiale contraception comportant un progestatif seul acceptable Continuation pas recommandée	2 3

Migraines et DIU-lévonorgestrel	Céphalées non migraineuses		1
	Migraines sans aura à tout âge		2
	Migraines avec aura à tout âge ou antécédent	Prise initiale acceptable Continuation pas recommandée	2 3
Diabète			
Diabète et CHC	<p>Le diabète de type II augmente dans les populations juvéniles en parallèle avec l'augmentation de l'obésité, et la fréquence du diabète chez les femmes de 20 ans est de l'ordre de 6-8%.</p> <p>Sur le plan métabolique, les CHC ont peu d'impact sur la tolérance glucidique et la sensibilité insulinaire de la femme normale et perturbent peu ces paramètres chez la femme diabétique, n'augmentant pas ou peu le besoin d'insuline dans le diabète insulino-requérant.</p> <p>La protection contraceptive est d'autant plus nécessaire que la grossesse diabétique avec ses répercussions maternelles et fœtales doit être strictement planifiée et que l'équilibre métabolique péri-conceptionnel doit être optimal.</p> <p>En l'absence de problème vasculaire, la CHC est donc une contraception bien indiquée, mais par contre, s'il existe des troubles cardiovasculaires et des complications macro et microvasculaires diabétiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie e.a.) la CHC est contre-indiquée.</p> <p>Bien que le lévonorgestrel entraîne une insulino-résistance plus importante que les progestatifs de 3^e et 4^e générations, aucune différence dans la tolérance métabolique de ces divers CHC n'a été observée chez les diabétiques.</p> <p>De plus, le risque thrombotique artériel, important dans le diabète, est plus influencé par les taux estrogéniques que par les différents progestatifs.</p>		
	Antécédent de diabète gestationnel	L'utilisation de CHC n'augmente pas le risque de développer un diabète clinique et ne perturbe pas les paramètres lipidiques	1
	Diabète sans complication vasculaire : type 2 et type 1	Pas de contre-indication à la prise de CHC	2
	Diabète + complications vasculaires (néphropathie/rétinopathie/neuropathie)	CHC non recommandées ou inacceptables selon la sévérité des complications	3/4
	Diabète + autres lésions vasculaires ou diabète d'une durée de plus de 20 ans	Selon sévérité des lésions	3/4
Diabète et contraception comportant un progestatif seul	Diabète gestationnel		1
	Diabète 1 et 2 sans complication vasculaire		2
	Diabète 1 et 2 avec complications vasculaires ou diabète de plus de 20 ans	POP acceptable sauf si DMPA pas recommandée	2 3
Diabète et DIU-lévonorgestrel	Diabète gestationnel	Recommandé sans restriction	1
	diabète non compliqué et en cas de lésion vasculaire	Non contre-indiqué	2

Post-partum	Le post-partum correspond ici à la période qui suit l'accouchement, y compris d'un mort-né, après 24 semaines de gestation.		
Post-partum d'une femme qui n'allait pas			
Utilisation des CHC	Dans le cas où il n'y a pas de pathologie circulatoire, hépatorénale, endocrinométabolique ou autre pouvant constituer une contre-indication pour l'utilisation des CHC	Sans restriction dès le 21 ^e jour du post-partum	1
Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul		Sans restriction dès le moment où la femme est prête à reprendre son activité sexuelle que ce soit avant ou après 21 jours de post-partum (POP, DMPA, implant à l'étonogestrel)	1
Utilisation du DIU-lévonorgestrel		En principe possible dès les premières minutes suivant la délivrance placentaire, voire même à l'occasion de la césarienne. Risque de perforation est bien plus grand que dans le cas d'une insertion plus tardive. → Au-delà de 4 semaines Avant 4 semaines Insertion est interdite en cas d'infection puerpérale. L'insertion post-placentaire immédiate, particulièrement post-césarienne, semblerait entraîner moins d'expulsion que l'insertion d'intervalle	1 3 4
Post-partum d'une patiente qui allaite	Chez une femme allaitante, les CHC peuvent entraîner une diminution à la fois de la quantité et de la qualité du lait maternel au cours de la période de post-partum. Un suivi à long terme des enfants dont la mère utilisait une CHC ou une contraception comportant un progestatif seul pendant l'allaitement n'a montré aucun effet décelable concernant le développement, la santé ou le comportement psychologique du nouveau-né, mais l'évidence est limitée (FFPRHC 2004). Le recours aux contraceptions comportant un progestatif seul pendant le post-partum des femmes allaitantes n'a pas d'impact sur le lait maternel ni la santé du nourrisson. On n'a pas observé d'effet particulier du DIU-lévonorgestrel sur l'allaitement.		
Utilisation des CHC	Avant 6 semaines de post-partum	risque inacceptable	4
	Entre 6 semaines et 6 mois, chez la femme qui nourrit complètement au sein, ou presque	le risque des CHC dépasse l'avantage	3
	Entre 6 semaines et 6 mois, chez la femme qui nourrit partiellement	inverse	2

	Au-delà de 6 mois	plus de restriction	1
Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul		Pas de restriction pour contraceptions comportant un progestatif seul dès le début du post-partum, qu'il y ait allaitement ou pas (oral, injectable ou implantable) outre	1
		DMPA d'attendre le 21 ^e jour du post-partum c'est-à-dire jusqu'à ce que la production de lait maternel soit bien établie	2
Utilisation du DIU-lévonorgestrel	Mêmes contraintes que chez la femme qui n'allait pas	En principe possible dès les premières minutes suivant la délivrance placentaire, voire même à l'occasion de la césarienne. Risque de perforation est bien plus grand que dans le cas d'une insertion plus tardive. → Au-delà de 4 semaines Avant 4 semaines Insertion est interdite en cas d'infection puerpérale L'insertion post-placentaire immédiate, particulièrement post-césarienne, semblerait entraîner moins d'expulsion que l'insertion d'intervalle	1 3 4
Post-abortum	Celle-ci concerne l'avortement spontané ou induit (médicalement ou chirurgicalement) lors d'une grossesse de moins de 24 semaines. Un counseling à visée contraceptive doit être envisagé dès le moment de l'intervention. Les femmes peuvent recommencer à ovuler après seulement 16 jours à la suite de la procédure : il peut donc y avoir une "urgence contraceptive".		
Utilisation des CHC		CHC peut être commencée immédiatement, de préférence avant le 5 ^e jour post-abortum (y compris après un avortement septique)	1
Utilisation des contraceptions comportant un progestatif seul		idem	1
Utilisation d'un DIU-lévonorgestrel	après une interruption médicale ou chirurgicale du 1 ^{er} trimestre	Peut être inséré immédiatement	1
	Dans le 2 ^e trimestre	risque d'expulsion et de perforation légèrement accru	2
	Avortement septique	Inacceptable	4

7. Contraception d'urgence

7.1. Quelles sont les contraceptions d'urgence efficaces et sécuritaires ?

7.1.1. Que dit la littérature?

Dans la littérature, les études sur la contraception d'urgence concernent des femmes adultes (pas des adolescentes) qui n'utilisent pas de contraception hormonale. C'est dommage parce que nous supposons que bon nombre de femmes qui demandent une contraception d'urgence ne prennent pas une certaine forme de contraception hormonale. Donc, à partir de ces études, nous n'avons aucune information sur l'interaction entre la contraception d'urgence et la contraception hormonale existante.

7.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Trois guides de pratique (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency et SOGC 2012) recommandent le lévonorgestrel 1,5 mg comme contraceptif d'urgence de premier choix (dans les 3 jours après le coït).

D'autres possibilités sont le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre et l'acétate d'ulipristal (dans les 5 jours après le coït).

Le calendrier diffère selon quelques guides de pratique : la SOGC 2012 Emergency contraception dit qu'un DIU au cuivre peut être un contraceptif d'urgence efficace s'il est utilisé dans les 7 jours suivant le rapport sexuel non protégé, tandis que les autres guides de pratique (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency, FSRH 2012 Emergency) déclarent qu'il peut être inséré jusque dans les 5 jours suivant le rapport.

La directive FSRH 2012 sur la contraception d'urgence recommande aux femmes de continuer à utiliser une méthode de contraception hormonale après l'administration de lévonorgestrel, de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant 7 jours (2 jours pour les POP, 9 jours pour valérate d'estradiol + diénogest).

Dans le cas de l'ulipristal, les contraceptifs supplémentaires devraient être pris pendant 14 jours (9 jours pour les POP, 16 jour pour valérate d'estradiol + diénogest).

7.1.1.2. Que disent les études?

7.1.1.2.1. La contraception d'urgence. Le lévonorgestrel versus ulipristal (Ulipristal 50 mg unmicronised or 30 mg micronized versus levonorgestrel 2 x 0,75 mg or 1 x 1,5 mg within 72 or 120 hours (Creinin 2006 and Glasier 2010 from Arowojolu 2012))

Une analyse Cochrane a trouvé 2 RCT qui ont comparé l'ulipristal au lévonorgestrel dans la contraception d'urgence. Une méta-analyse a été réalisée malgré les différences de schéma de traitement et de délai suivant le rapport sexuel non protégé. Une étude a comparé l'ulipristal 50 mg (non micronisé) et le lévonorgestrel 2 x 0,75 mg (à 12 heures d'intervalle) administrés dans les 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé. L'autre étude a comparé l'ulipristal 30 mg (micronisé) et le lévonorgestrel 1 x 1,5 mg administrés dans les 120 heures suivant le rapport sexuel non protégé. Les deux études étaient des études de non-infériorité qui n'ont montré aucune différence significative entre l'ulipristal et le lévonorgestrel pour les délais <72 heures.

La méta-analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre l'ulipristal et le lévonorgestrel administrés dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé.
(GRADE B)

Avec le lévonorgestrel les règles reviennent significativement plus souvent plus rapidement qu'avec l'ulipristal. Avec l'ulipristal les règles reviennent significativement plus souvent plus tard qu'avec le lévonorgestrel.

Aucune différence significative n'a été constatée au niveau du spotting ou des pertes de sang, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements.

(GRADE B)

L'auteur d'une des études (Glasier 2010) a également fait une méta-analyse de ces deux études. Cet auteur constate par contre une différence statistiquement significative entre l'ulipristal et le lévonorgestrel administré dans les 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé (OR= 0,58 (IC à 95% 0,33-0,99); p =0,046). Il n'est pas clair si la différence de quelques patients dans les calculs en est la cause ou plutôt la différence de méthode.

7.1.1.2.2. La contraception d'urgence: "fourniture d'avance» et «soins courants» (Advance versus standard provision emergency contraception (Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schwartz 2008, Schreiber 2009 from Polis 2007))

Une méta-analyse d'onze RCT menés chez des femmes en âge de procréer (surtout des adolescentes) a comparé la mise à disposition préventive d'une contraception d'urgence, au cas où des rapports sexuels non protégés auraient lieu, à la délivrance d'une contraception d'urgence après le coït non protégé, selon la procédure habituelle.

La mise à disposition préventive d'une contraception d'urgence n'a pas réduit de manière significative le nombre de grossesses en dépit du fait que la contraception d'urgence était davantage et plus rapidement utilisée par cette pratique.

(GRADE C à B)

7.1.2. Que dit l'expert?

Quels sont les contraceptifs d'urgence efficaces et sûrs ?

1. Un DIU-Cu placé endéans les cinq jours qui suivent un coït non protégé.
2. Prendre 1,5 mg de lévonorgestrel moins de 72 heures plus tard (le plus vite possible) et utiliser un moyen de contraception supplémentaire pendant sept jours.
3. Prendre 30 mg d'acétate d'ulipristal moins de 120 heures (5 jours) après un coït non protégé.

L'acétate d'ulipristal est le dernier en date des contraceptifs hormonaux d'urgence. C'est en 2010 qu'il a été prescrit pour la première fois comme moyen de contraception hormonal d'urgence (Glasier 2010). L'ulipristal est un modulateur des récepteurs de la progestérone. La dose administrée retarde l'ovulation et est efficace en cas d'administration dans les cinq jours après un coït non protégé. L'efficacité des deux produits (lévonorgestrel et ulipristal) a été étudiée dans des études comparatives. L'interprétation des résultats n'est pas simple, parce que l'objectif était de faire enregistrer l'ulipristal comme moyen de contraception d'urgence. Deux études dites « non-inferiority » ont montré que l'ulipristal n'obtenait pas un moins bon résultat que le lévonorgestrel, ce qui a mené à son enregistrement en tant que moyen de contraception d'urgence.

La question clinique consiste à déterminer lequel des moyens de contraception d'urgence offre à la femme les meilleures chances de ne pas tomber enceinte après un rapport non protégé. En moyenne, 80% des femmes consultent moins de 24 heures après un rapport non protégé. Étant donné que les deux études ont été conçues de manière similaire, les données ont pu être mises en commun. Cela s'est traduit par deux groupes suffisamment grands pour déterminer l'efficacité des produits 24 heures après la prise. L'efficacité de l'ulipristal était nettement meilleure que celle du

lévonorgestrel, avec un pourcentage de grossesse de 0,9% contre 2,5% à l'avantage de l'ulipristal ($p=0,035$). Les résultats de la prise combinée 0-72 heures étaient également statistiquement meilleurs pour l'ulipristal (Glasier 2010, Glasier 2013).

La contraception hormonale agit principalement en retardant l'ovulation (Gemzell-Danielsson 2013). Les femmes qui ont pris du lévonorgestrel le jour de l'ovulation ou le lendemain sont tombées enceintes de la même manière ($p=100$) que si elles n'avaient pas pris de moyen de contraception d'urgence (Noe 2011). Ces résultats démontrent que le lévonorgestrel n'a aucun impact sur l'implantation.

Les deux moyens de contraception retardent l'ovulation, mais ce n'est pas un processus qui peut être arrêté comme on veut. Plus la femme est proche de l'ovulation, plus celle-ci est difficile à arrêter. Sur base de plusieurs études spécifiquement conçues pour étudier les effets du lévonorgestrel et de l'ulipristal, nous savons désormais qu'aucun des produits n'est capable de retarder l'ovulation une fois que le pic de l'hormone lutéinique (LH) a été atteint. L'ulipristal est cependant beaucoup plus efficace que le lévonorgestrel pour retarder l'ovulation qui devrait avoir lieu un jour après la prise du contraceptif. Des études hormonales montrent que le lévonorgestrel n'est plus efficace dès le moment où le pic de LH a été atteint, alors que l'ulipristal a encore pu retarder l'ovulation dans 62% des cas (Brache 2010).

Conclusion concernant l'efficacité des moyens de contraception d'urgence

1. DIU au cuivre

Dans au moins 95% des cas, un DIU au cuivre empêche une grossesse au cas où il est placé moins de 5 jours après un coït non protégé (Lalithkumar 2013). En cas de risque d'infection durant la pose (anamnestique/clinique), on conseille de prendre des antibiotiques (prendre 1 g d'azithromycine ou 100 mg de doxycycline pendant sept jours). Un dépistage d'infection ne présente aucune valeur ajoutée. Bien qu'un DIU au cuivre soit très efficace en tant que moyen de contraception d'urgence ou à long terme, quand des femmes viennent pour un contraceptif d'urgence, c'est rarement le bon moment pour parler avec elles de contraception à long terme. Elles souhaitent une solution à un problème spécifique, qu'elles espèrent temporaire, et il est souvent difficile de les encourager à envisager une méthode très efficace qui leur offre une protection à long terme. En outre, les contraceptifs hormonaux d'urgence s'obtiennent sans ordonnance et évitent donc de pouvoir aborder avec ces patientes le sujet de la contraception à long terme.

2. Acétate d'ulipristal versus lévonorgestrel:

Les meilleurs résultats surviennent lorsque la prise a lieu moins de 24 heures après le rapport non protégé, mais dans cet intervalle de temps, l'ulipristal se révèle meilleur que le lévonorgestrel (Lalithkumar 2013).

À la question « Quelles sont les possibilités ? », les experts répondent :

- Le DIU doit être mentionné et expliqué, mais peu de femmes acceptent.
- La première alternative est l'acétate d'ulipristal, étant donné que son efficacité s'est révélée être clairement et irrévocablement meilleure que celle du lévonorgestrel.
- La plupart des femmes vont chercher leur contraception d'urgence de type lévonorgestrel directement en pharmacie et cela les prive donc des meilleurs produits qui sont actuellement disponibles sur le marché.
- Très peu de femmes sont prêtes à sacrifier de l'efficacité pour un prix plus abordable, en raison des conséquences très importantes que ce choix peut avoir pour elles.

7.1.3. Conclusion du jury

Il existe 3 méthodes :

- Le DIU-Cu inséré dans les 5 à 7 jours après le rapport sexuel à risque (guides de pratique canadiens) ou dans les 5 jours après la date de l'ovulation. Il a l'avantage d'instaurer une contraception à long terme. Cette méthode est la plus efficace et elle ne présente pas d'interactions médicamenteuses. Il faut toutefois veiller à ce que la femme ne présente pas une infection et dans le doute la traiter préventivement par un antibiotique.
L'accès à ce genre de contraception d'urgence est difficile en pratique (disponibilité du stérilet en salle d'urgence, coût du stérilet...)
- Lévonorgestrel endéans les 72 heures avec une contraception supplémentaire pendant sept jours (2 jours si POP, 9 jours si quadriphasique estradiol)
- Ulipristal endéans les 120 heures avec une contraception supplémentaire pendant 14 jours (9 jours si POP, 16 jours si quadriphasique estradiol)

Plus la contraception d'urgence est débutée tôt, plus elle est efficace. Cependant, elle n'est ni indiquée, ni efficace si la femme est déjà enceinte. Le jury est d'avis qu'un test de grossesse est nécessaire en cas d'aménorrhée de plus de 3 semaines après la contraception d'urgence. (GRADE C, forte recommandation)

Dans la pratique et les circonstances actuelles, le lévonorgestrel reste le premier choix pour des raisons d'accessibilité (absence de prescription), de coût limité et d'absence de contre-indications. (GRADE C, faible recommandation)

7.2. Le recours à une contraception d'urgence répétée peut-il être envisagé ?

7.2.1. Que dit la littérature?

Nous ne disposons pas d'éléments dans la littérature

7.2.2. Que dit l'expert?

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation répétée de contraceptifs d'urgence. Il est toutefois évident que l'ovulation ne peut être retardée que si elle n'a pas encore eu lieu. Chaque fois qu'on utilise un moyen de contraception d'urgence, il y a une chance pour que l'ovulation ait déjà eu lieu. Si c'est le cas, ni le lévonorgestrel ni l'ulipristal n'auront aucun effet. Les femmes qui sont traitées au lévonorgestrel après l'ovulation tombent enceintes comme si elles n'avaient reçu aucun traitement (Noe 2011). Pour des raisons de sécurité, la prise quotidienne répétée de contraceptifs contenant du lévonorgestrel ou de l'ulipristal ne semble pas constituer un problème, mais la contraception conventionnelle est plus efficace. En outre, elle convient mieux aux attentes des femmes.

7.2.3. Conclusion du jury

La décision du jury ne concerne que la contraception d'urgence hormonale orale puisque la question ne s'applique pas au DIU-Cu.

On peut répéter la prise d'une contraception d'urgence en sachant qu'elle retarde l'ovulation.

La contraception d'urgence ne protège pas les rapports sexuels à venir. L'installation d'une contraception classique (éventuellement quick start) est recommandée. (GRADE C, forte recommandation)

7.3. Quels facteurs favorisent ou entravent la contraception d'urgence?

7.3.1. Que dit la littérature?

Dans l'étude, un résumé des résultats, on trouve surtout les effets secondaires :

Effets indésirables d'une contraception d'urgence (morning-after pill)

Lévonorgestrel

Effets secondaires très fréquents (plus de 10%) : vertiges, maux de tête, nausées, douleurs abdominales, sensibilité des seins, retard menstruel ou règles abondantes et fatigue.

Effets indésirables survenant souvent (entre 1 et 10%) : diarrhée et vomissements.

Les effets secondaires disparaissent habituellement dans les 48 heures après l'ingestion. Jusqu'à 30% des patients se plaignent de saignements irréguliers, les symptômes peuvent durer jusqu'aux prochaines règles.

Ulipristal

Les principaux effets indésirables de l'ulipristal sont des douleurs abdominales et des troubles menstruels.

Les effets indésirables fréquents (> 1/100 à <1/10) sont les maux de tête, des étourdissements, des troubles de l'humeur, des nausées, des vomissements, des myalgies, des douleurs au dos, la sensibilité des seins et de la fatigue.

En raison de son affinité pour les récepteurs des corticostéroïdes, ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes atteintes d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un corticostéroïde par voie orale.

L'efficacité de l'ulipristal peut diminuer en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

7.3.2. Que dit l'expert ?

Quels sont les éléments qui favorisent ou qui empêchent la contraception d'urgence ?

De nombreuses raisons ont été avancées pour expliquer le faible recours aux contraceptifs d'urgence : secteur de la santé trop peu informé, peu de remèdes accessibles, raisons culturelles et religieuses, peur des effets secondaires... La raison principale est toutefois que les femmes sous-estiment largement le risque de grossesse. La croyance populaire selon laquelle l'ovulation survient aux alentours du jour 14 ne cadre pas avec la réalité, parce qu'elle peut varier de manière significative. Le risque de grossesse existe donc déjà en cas de rapport non protégé à partir du jour 6. Le risque est encore supérieur en cas de cycles irréguliers. Si la femme souhaite retarder une ovulation qui devrait avoir lieu le lendemain ou le surlendemain, elle doit prendre un contraceptif d'urgence le plus tôt possible après le rapport non protégé. Dans ce genre de cas, le temps est précieux. Les contraceptifs d'urgence doivent être disponibles au niveau des soins de santé primaires, à savoir en première ligne (chez son médecin), mais aussi dans les cabinets (privés), en pharmacie, dans les polycliniques, de même que dans les centres de santé primaires comme les centres de planning familial. Ces lieux de distribution constituent des endroits favorables pour fournir toutes les informations nécessaires à la femme, mais aussi pour aborder avec elle la question de la contraception à long terme. Dès lors, il est également important que les dispensateurs de soins soient formés dans cette optique. En outre, un système de distribution efficace pour l'approvisionnement régulier des contraceptifs d'urgence est également nécessaire.

Qu'en est-il de la population adolescente ? Dans les études enregistrées concernant le lévonorgestrel et l'acétate d'ulipristal, toutes les participantes étaient des adultes. Sur base de la surveillance postmarketing du lévonorgestrel, cela ne semble pas poser de problème. Les adolescentes tombent souvent enceintes parce qu'elles ne sont pas suffisamment informées sur les risques de grossesse.

D'autres jeunes espèrent passer à l'âge adulte par le biais d'une grossesse, ou combler un manque affectif.

Les effets indésirables les plus courants des contraceptifs hormonaux sont des douleurs abdominales et des troubles menstruels. Par ailleurs, plusieurs autres désagréments peuvent survenir : maux de tête, étourdissements, variations d'humeur, nausées, vomissements, myalgies, maux de dos, fatigue et sensibilité au niveau des seins.

En raison de son affinité avec les récepteurs corticostéroïdes, l'ulipristal n'est pas conseillé chez les femmes souffrant d'un asthme sévère mal contrôlé par un corticostéroïde.

Les interactions possibles entre l'ulipristal et les inhibiteurs CYP3A4 de la sécrétion des sucs gastriques étaient considérées comme pertinentes à l'origine. Toutefois, sur la base des études concernant les interactions médicamenteuses, ces considérations ont été réfutées et la mention a été supprimée de la notice depuis novembre 2012.

L'acétate d'ulipristal se retrouve dans le lait maternel, mais ses effets sur l'enfant ne sont pas connus. Il est donc conseillé d'arrêter l'allaitement pendant la prise, mais de continuer à stimuler la sécrétion de lait (Lalitkumar 2013).

7.3.3. Conclusion du jury

Éléments importants qui peuvent entraver la contraception d'urgence:

- La disponibilité ou l'accessibilité (lévonorgestrel sans prescription versus ulipristal avec prescription, le fait qu'un DIU-Cu doit être placé par un médecin)
- La différence de prix : ulipristal > lévonorgestrel (lévonorgestrel gratuit sans prescription jusqu'à l'âge de 21 ans)
- Les effets secondaires possibles (douleurs abdominales, mastodynies, diarrhée, vomissements, ...)
- Les précautions supplémentaires à prendre (jusqu'à 9 jours pour CHC après lévonorgestrel, jusqu'à 16 jours pour CHC après ulipristal)
- Les précautions d'utilisation (ulipristal: asthme, utilisation de corticoïdes, interactions médicamenteuses ; pour le placement d'un DIU-Cu, exclure chlamydia ou mettre préventivement sous antibiotique).

Le jury retient de la littérature que la mise à disposition d'un contraceptif d'urgence n'affecte pas le nombre de grossesses de manière significative dans l'étude malgré le fait qu'elle soit utilisée plus fréquemment et plus rapidement.

(GRADE C)

Le jury se rallie également à l'avis de l'expert selon lequel - pour promouvoir l'utilisation de contraceptifs d'urgence dans les cas urgents – il importe que des contraceptifs d'urgence soient disponibles rapidement et puissent être fournis au niveau des soins de santé primaires, c.-à-d. en 1^{re} ligne, chez le médecin généraliste et aussi dans les cabinets privés, les pharmacies, les sections policliniques des hôpitaux, ainsi que dans les centres de soins de santé primaires comme les centres de planning familial.

À cette occasion, il convient également de fournir les informations nécessaires et de discuter de l'opportunité d'une contraception à plus long terme.

Dans cette optique, il importe aussi que les dispensateurs de soins soient formés.

Il va de soi que cela signifie également – comme le dit l'expert – qu'un système de distribution efficace s'impose pour l'approvisionnement régulier en contraceptifs d'urgence.

Par ailleurs, le jury estime qu'il est important que les informations citées par l'expert soient diffusées le plus largement possible. Il pense aux éléments suivants :

- Savoir que le risque de grossesse est présent en cas de rapports sexuels non protégés dès le jour 6 du cycle (et qu'en cas de cycle irrégulier, le risque est encore plus important).
- Savoir que la contraception d'urgence doit être utilisée le plus vite possible après des rapports sexuels non protégés. Qu'après des contacts non protégés, le timing est crucial.
- Avoir conscience pour certaines que les contraceptifs hormonaux provoquent principalement un retard d'ovulation et n'ont pas d'effet sur l'implantation.

Conclusion générale

En population générale, hors groupes à risque, la prise de contraception hormonale peut être conseillée sans réticence.

Lorsqu'elle est utilisée correctement, la contraception hormonale est très efficace en matière de prévention des grossesses.

Le choix

Le choix d'un moyen de contraception doit être déterminé en concertation avec la femme (et, le cas échéant, le partenaire) et le médecin (le généraliste ou le gynécologue).

Les préférences personnelles de la femme sont déterminantes, mais le médecin doit la mettre en garde contre les facteurs de risque médicaux et veiller à ce que les contre-indications soient respectées.

Afin que l'utilisatrice (potentielle) du contraceptif puisse prendre sa décision en connaissance de cause, elle doit être suffisamment informée sur la question.

Un médecin qui prescrit un moyen de contraception doit effectuer une anamnèse personnelle et familiale complète, et doit tenir compte des facteurs de risques cardiovasculaires, du tabagisme, de l'usage de médicaments et de la pression artérielle de sa patiente.

Hors groupes à risques, aucune biologie n'est recommandée avant prescription.

En outre, lors du choix d'un contraceptif, il faut également tenir compte de son prix (tant pour la femme que pour la société), qui est très variable.

Une bonne connaissance des composants estroprogestatifs et de leurs effets secondaires permet l'ajustement du contraceptif en fonction des effets secondaires ou de l'apparition de risques complémentaires essentiellement cardiovasculaires et/ou thromboembolique.

En matière de contraception hormonale, la préférence va aux pilules **monophasiques** de deuxième génération (**lévonorgestrel**) à la fois pour leur **efficacité théorique et réelle**, mais aussi pour leur profil plus sûr (elles présentent moins de risques de thrombose veineuse).

La place des contraceptifs récents à base d'estradiol naturel doit encore être clarifiée compte tenu des données insuffisantes concernant leur sécurité à long terme.

En cas de contre-indication aux COC, l'utilisation d'un progestatif seul peut être envisagée (sauf en cas de cancer du sein).

Le contrôle du cycle (menstruations) est beaucoup plus aléatoire avec les progestatifs seuls quelque soit leur mode d'administration (per os, im, sc ou sur diu). Les patientes doivent être informées du risque important d'aménorrhée réversible.

L'évolution scientifique montre que les nouveaux moyens d'utilisation comme le 'début immédiat' ou 'quick start' et la 'prise en continu' de préparations monophasiques peuvent se révéler très sûrs et sont même à conseiller.

Le jury s'interroge à propos d'une adaptation éventuelle des notices.

Les risques

La contraception hormonale est associée à un risque accru de thrombose veineuse. C'est durant la première année d'utilisation que le risque est le plus élevé. Il est plus important dans le cas des pilules de troisième et de quatrième génération.

La contraception hormonale avec estroprogestatifs est associée à :

- Un risque accru d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique.
- Un risque accru possible de cancer du sein et du col de l'utérus.
- Un risque plus faible de cancer de l'endomètre et des ovaires et de carcinome colorectal.

La contraception hormonale peut être à l'origine d'anomalies fonctionnelles et morphologiques du foie et de la vésicule biliaire, et peut aussi se révéler contre-indiquée en cas d'anomalies du foie et de la vésicule biliaire.

Les groupes à risques peuvent être définis comme suit :

- femmes à risque de cancer du sein
- femmes à risque de pathologie cardiovasculaire : âge, BMI, tabagisme, cholestérol, ...
- femmes à risque de thrombose veineuse profonde

Certaines situations contre-indiquent formellement la prise de COC

- cancer du sein
- chirurgie majeure
- 35 ans + > 15 cigarettes /jour
- HTA > 160/100
- migraine avec aura

La réponse apportée à la question 3.4. concernant les interactions existantes avec d'autres médicaments et autres produits attire l'attention des prescripteurs, mais aussi des pharmaciens et de tous les autres professionnels impliqués.

C'est surtout à propos de certains produits en vente libre, comme le millepertuis, que le pharmacien concerné doit faire particulièrement attention.

Lors de cette réunion de consensus, seuls les moyens de contraceptions hormonaux ont été évalués. Le jury voudrait toutefois attirer l'attention sur l'existence du DIU et pose la question de savoir si cette forme de contraception ne devrait pas être remboursée par l'INAMI (remboursement actuellement limité à certains organismes assureurs).

Dans la pratique

L'existence et la disponibilité (très accessible) des contraceptifs d'urgence doivent être communiquées de manière optimale.

En cas de contraception d'urgence, il faut clairement indiquer :

- Qu'il est nécessaire d'adopter un moyen de contraception adapté dans le futur
- Qu'il faut employer une protection supplémentaire durant la première période après la prise de la pilule d'urgence (7 ou 14 jours !)

Lorsqu'on aborde la question de la contraception, il est essentiel de parler de la prévention des MST.

Il est également nécessaire de prendre en compte les aspects humains et les conditions des conseils dispensés à propos des moyens de contraception :

- La consultation devrait durer le temps nécessaire.
- Le temps d'attente entre la prise de rendez-vous et la consultation doit être le plus court possible. **Dans cette optique, le jury voudrait insister sur le fait que les gynécologues ne sont pas les seuls à pouvoir conseiller des moyens de contraception : c'est aussi le cas des généralistes, des centres de planning familial, etc.**
- Les problèmes de langue nécessitent une attention particulière.
- Les aspects culturels de la contraception doivent également être pris en compte.
- Les médecins et autres professionnels de la santé doivent tenir compte de la peur qu'éprouvent certaines femmes (souvent les plus jeunes) à l'idée d'un examen gynécologique.
- Il convient de dispenser des informations 'simples' à toutes les utilisatrices.

Le jury va également insister auprès des instances concernées – **dans l'optique d'une grossesse non désirée** – afin que le prix des consultations et des contraceptifs demeurent le plus bas possible, certainement pour les populations défavorisées.

(la contraception pour les jeunes :

<http://www.riziv.fgov.be/drug/fr/drugs/reglementation/contraception/index.htm>)

L'information dispensée par tous les professionnels de la santé impliqués doit être uniforme : généralistes, gynécologues, pharmaciens, infirmiers, collaborateurs des centres de planning familial, etc.

Bibliographie

Guides de pratique (utilisés par le groupe bibliographique)

Comprehensive guidelines

Domus Medica 2012	Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. Huisarts Nu 2012;41:S1-S32.
-------------------	---

Method- specific guidelines

FSRH 2012 Combined	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Combined hormonal contraception. Clinical effectiveness unit guidance. October 2011 (Updated august 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf
ACOG2011	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96
FSRH 2009 POP	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf .
FSRH 2009 POInj	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated june 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf
FSRH 2009 POI	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf

Missed hormonal contraceptives – specific guidelines

FSRH 2011	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf
SOGC 2008	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf

Problem-specific guidelines

ACOG 2010 Noncontraceptive	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet gynecol 2010; 115: 206-18
FSRH 2012 Drug interactions	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011

	(Updated January 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf
FSRH 2010 Start	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf
FSRH 2010 40+	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
FSRH 2010 Young	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf
RCOG 2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolic0910.pdf
SOGC 2010	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. J. Obstet Gynaecol Can. 2010; 32:1192-204.

Emergency contraception – specific guidelines

ACOG 2010 Emergency	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. Obstet gynecol 2010; 115: 1100-09
FSRH 2012 Emergency	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf
SOGC2012	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

Références

(ACOG 2010 Noncontraceptive) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet gynecol 2010; 115: 206-18

(ACOG 2011) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96

(Affinito 1993) Affinito P, Monterubbianesi M, Primizia M, et al. Efficacy, cycle control and sideeffects of two monophasic combination oral contraceptives: gestodene/ethinyl estradiol and norgestimate/ethinylestradiol. Gynecol Endocrinol 1993;7:259-266.

(Afsaps, ANAES, INPES 2004) Afsaps, ANAES, INPES. Recommandations pour la pratique clinique : stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme (2004).
<http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041207.pdf>

(Ahrendt 2006) Ahrendt H-J, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 3 µg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006;74:451-7 + Milsom I, Lete I, Bjertnaes A et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.

(Akerlund 1993) Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG* 1993;100:832-8.

(Andersson 1994) Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-584. AND Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.

(Anttila 2009) Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception* 2009;80:445-51.

(Arowojolu 2012) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

(Audet 2001) Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-54.

(Basdevant 1993) Basdevant A, Conard J, Pelissier C, et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993;48:193-204.

(Baveja 1989) Baveja R, Bichille LK, Coyaji KJ, et al. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception* 1989;39:37-52.

(Bayar 2005) Bayar Ü, Barut A, Ayo lu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:187-8.

(Bayer 2011) Bayer Schering Pharma AG. GA YAZ ACNE in China Phase III. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818519> (accessed 25 Aug 2011).

Béliard A. Aspects pratiques. Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.

(Belzer 2005) Belzer M, Sanchez K, Olson J, et al. Advance supply of emergency contraception: A randomized trial in adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:347-54.

Berlière M. Sécurité de la contraception hormonale : quel est le risque de cancer associé aux différents moyens de contraception hormonale ? Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.

- (Black 2004a) Black, A., Francoeur, D., Rowe, T. et al. Directives cliniques de la Société de gynécologie obstétrique canadienne. Consensus canadien sur la contraception : deuxième partie. JOGC (2004) ; 143 : 255-295. <http://www.sogc.org/guidelines/public/143f-CPG2-mars2004.pdf>
- (Black 2004b) Black A, Francoeur D, Rowe T et al. Canadian contraception consensus. J Obstet Gynaecol Can 2004;26(4):389-436.
- (Bloemenkamp 2000) Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. Arch Intern Med 2000; 160: 49-52.
- (Bosetti 2009) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15:489-98.
- (Brache 2010) Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Human Reprod 2010; 25: 2256-2263.
- (Brand 2011) Brand A, Bruinsma A, van Groenigen K et al. MO2 NHG-Standaard Anticonceptie. 2011; 12:652-676.
- (Brill 1991) Brill K, Muller C, Schnitker J, Albring M. The influence of different modern low-dose oral contraceptives on intermenstrual bleeding. Adv Contracept 1991;7:51-61.
- (Brill 1996) Brill K, Then A, Beisiegel U, et al. Investigation of the influence of two low-dose monophasic oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, on lipid metabolism in an open-randomized trial. Contraception 1996;54:291-7.
- (Bruni 2000) Bruni V, Croxatto H, De La Cruz J, et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives. Gynecol Endocrinol 2000;14:90-8.
- (Cachrimandou 1993) Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, et al. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. Contraception 1993;48:2015.
- (Carlborg 1986) Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;134:29-32.
- (CGESOC 2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. Lancet 2008;371:303-14.
- (Chaktoura 2009) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. Stroke. 2009;40:1059-62.
- (Chaktoura 2011) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1169-74.
- (Chan 2004) Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. Arch Intern Med 2004;164:741-7.
- (Chang 1999) Chang CL, Donaghy M, Poulter N et al – Migraine and stroke in young women : case-control study. BMJ 1999;318:13-18.

- (Chasan 1996) Chasan Taber L, Willet WC, Manson JE et al – Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483-489.
- (Chevalier 2012) Chevalier P. Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil in de resultaten? *Minerva*. 2012; 11(2); p25-25
- (Cibula 2010) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
- (CKS POM) CKS (2007) Contraception – progestogen-only methods. Clinical Knowledge Summaries. http://www.cks.nhs.uk/contraception_progestogen_only_methods.
- (Coenen 1996) Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996;53:171-6.
- (Coney 2001) Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al. . Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
- (Creinin 2006) Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.
- (Curtis 2006) Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.
- (Dieben 1984) Cullberg G. A comparative multicentre study on a triphasic, and a fixed low-dose oral contraceptive combination. *Acta Obstet Gynecol Scand Supplement* 1983;116:97 + Cullberg G, Samsoe G, Andersen RF, et al. Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination. *Contraception* 1982;26:229–43 + Mattsson LA, Cullberg G. Clinical and metabolic effects of Marvelon: Scandinavian experience. *Br J Fam Plann* 1984;10:43–8.
- (Dinger 2007) Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirinone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
- (Domus Medica 2012) Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.
- (Edelman 2005) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2.
- (Edelman 2010) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub2
- (Edmondson 1976) Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–2.

(Ekstrand 2008) Ekstrand M, Larsson M, Darj E, Tyden T. Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomized controlled trial among Swedish teenage girls. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;8:354-9.

(Endrikat 1997) Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997;55:131-7

(Endrikat 1999) Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, et al. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74.

(Endrikat 2001) Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt W. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. *Contraception* 2001;64:3-10.

(Farley 1998) Farley TMM, Meirik O, Lan Chang C et al – Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:775-785.

(FDA 2011) US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

(Feldblum 2005) Feldblum PJ, Caraway J, Bahamondes L, et al. Randomized assignment to copper IUD or depot medroxyprogesterone acetate: feasibility of enrollment, continuation and disease ascertainment. *Contraception* 2005;72:187-91.

(Fernandez 2001) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.

(FFPRH 2002) FFPRH. UK selected practice recommendations for contraceptive use (2002). <http://www.fsrh.org/pdfs/SelectedPracticeRecommendations2002.pdf>

(FFPRH 2006) FFPRH : Clinical guidance. first prescription of combined oral contraception (2006, updated 2007). <http://www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf>

(FFPRHC 2004) FFPRHC Guidance : Contraceptives choices for breast feeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:181-189.

(Foidart 2000) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.

(Folia Pharmacotherapeutica 2013) Folia Pharmacotherapeutica : Risque de Thromboembolie veineuse avec les contraceptifs estroprogestatifs contenant du désogestrel, de la drospirénone ou du gestodène : aucune raison de paniquer ? *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40 (février 2013) : 15-17.

(Fraser 2011) Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011;26:2698-708.

(Freeman 2001) Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.

(French 2004) French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001776. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.

(FSRH 2009 POI) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf>

(FSRH 2009 POInj) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>

(FSRH 2009 POP) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>.

(FSRH 2010 40+) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010: <http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>

(FSRH 2010 Start) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>

(FSRH 2010 Young) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf>

(FSRH 2011) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf>

(FSRH 2012 Combined) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Combined hormonal contraception*. 2011 (Updated august 2012). www.fsrh.org

(FSRH 2012 Drug interactions) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>

(FSRH 2012 Emergency) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf>

(Gaffield 2009a) Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.

(Gaffield 2009b) Gaffield ME, Kapp N, Ravi A – Use of combined oral contraceptives post-abortion. *Contraception* 2009;80:355-362.

(Gallo 2011a) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub4.

(Gallo 2011b) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.

Gaspard U. Contraception hormonale dans des situations spécifiques. Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.

(Gaussem 2011) Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105:560-567.

(Gemzell-Danielsson 2010) Gemzell-Danielsson, K. and C. X. Meng. "Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate." *Int J Womens Health* (2010) 2: 53-61

(Gemzell-Danielsson 2013) Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300-308.

Gerris J. Hormonale contraceptiva in functie van bepaalde afwijkingen en/of gewenste positieve effecten. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Glasier 2010) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;37:555-62.

(Glasier 2013) Glasier A. Emergency contraception: clinical outcomes. *Contraception* 2013; 87:309 – 313.

(Gold 2004) Gold MA, Woldford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:87-96.

(Grimes 2009) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006134.

(Grimes 2010) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2.

(Grimes 2011) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, SchulzKF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub4.

- (Grimes 2012) Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 2012; 120: 889-95.
- (Grody 2001) Grody WW, Griffin JH, Taylor AK et al – ACMG Factor V Leiden working group. American College of Medical Genetics Consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet. Med.* 2001;3:139-148.
- (Gruber 2006) Gruber DM, Huber JC, Melis GB, et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and desogestrel 150µg. *Treat Endocrinol* 2006;5:115–21.
- (GSD Group 1999) Gestodene Study Group. Cycle control, safety and efficacy of a 24- day regimen of gestodene 60mcg/ethinylestradiol 15mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150mcg/ ethinylestradiol 20mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4(Suppl 2):17–25.
- (Guang-Sheng 2010) Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women. *Clin Drug Invest* 2010;30:387-96.
- (Guillebaud 2000) Guillebaud J – Contraception ; Your questions answered. Churchill Livingstone, London, 3^d edition, 2000; pp 231-233.
- (Haile 2006) Haile RW, Thomas DC, McGuire V. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
- (Halbe 1998) Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113–20.
- (Halpern 2011) Halpern V, Lopez LM, Grimes DA et al. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of anticonception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;(4):CD004317. doi: 10.1002/14651858.CD004317.pub3.
- (Hannaforde 2007) Hannaforde PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- (Hannaforde 2010) Hannaforde PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
- (Hannaforde 2013) Hannaforde P, Iversen L – Mortality among oral contraceptive users: an evolving story. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2013;18:1-4.
- (Harada 2008) Harada T, Monoeda M, Taketani Y et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008, 90: 1583-1588.
- (Harada 2011) Harada, T, Momoeda, M, Terakawa, N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011, 95:1928-1931.

- (Hazari 2000) Hazari K. Use of emergency contraception by women as a back-up method. *Health Popul* 2000;23: 115-122.
- (Heinemann 2007) Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328–36.
- (Henderson 2002) Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C. et al. St John's wort (hypericum perforatum) : drug interactions and clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 54 : 349-356.
- (Hofmeyr 2010) Hofmeyr GJ, Singata M, Lawrie TA. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007043. DOI: 10.1002/14651858.CD007043.pub2.
- (Hu 2005) Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. Advanced provision of emergency contraception to post-natal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial. *Contraception* 2005;72:111-6.
- (Huber 2000) Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25–34.
- (ICESCC 2007) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.
- (Iodice 2010) Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
- (Jackson 2003) Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:8-16.
- (Jensen 2011) Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.
- (Jones 2012) Jones B, Nelson-Piercy C – Women with cardiac disease. *Gynecology Forum* 2012;17:4-9.
- (Kahlenborn 2006) Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.
- (Kashanian 2010) Kashanian M, Shahpourian F, Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/ 30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:47-51.
- (Kaunitz 2009) Kaunitz AM, Darney P, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7-17.

(Kelly 2010) Kelly S, Davies E, Fearn S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinyl estradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with wellbeing in healthy women. *Clin Drug Invest* 2010;30:325-36.

(Khader 2003) Khader YS, Rice J, Lefante J, Abueita O. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.

(Kirkman 1994) Kirkman RJ, Pedersen JH, Fioretti P, Roberts HE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives, Minulet and Mercilon, in women over 30 years of age. *Contraception* 1994;49:33-46 + Kirkman RJE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives in women older than 30 years. *Adv Contracept* 1991;7:63-76.

(Klipping 2012a) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:73-83.

(Klipping 2012b) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:84-93.

(Koetsawang 1995) Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, et al. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception* 1995;51:225-9.

(Koltun 2008) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/ 20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56 + Lucky AW, Koltun W, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143-50.

(Koomen 2009) Koomen ER, Jooss A, Nijsten et al. Estrogens, oral contraceptive and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population based case-control study. *Annals of Oncology* 2009; 20; 358-364.

(Kriplani 2010) Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.

(Kuhnz 1997) Kuhnz W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56: 379-85.

(Lachnit-Fixson 1984) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteile eines levonorgestrel-haltigen dreistufenpreparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel- und desogestrel-haltigen monophasischen kombinationspreparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30.

(Lalitkumar 2013) Lalitkumar PGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27:91-10

(L-America 1994) Latin American Oral Contraceptive Study Group. Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 1994;50:201-14.

(Lawrie 2011) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI:10.1002/14651858.CD004861.pub2.

(Leyden 2002) Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.

(Lidegaard 2009) Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

(Lidegaard 2011) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423.

(Lidegaard 2012a) Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C, Lokkegaard e. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.

(Lidegaard 2012b) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.

(Lo 2004) Lo SST, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behavior: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2004;19:2404-10.

(Lopez 2008) Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub2.

(Lopez 2010) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub3.

(Lopez 2012) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.

(Loudon 1990) Loudon NB, Kirkman RJE, Dewsbury JA. A double-blind comparison of the efficacy and acceptability of Femodene and Microgynon-30. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:257-66.

Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986;33: 139-148.

(Mac Gregor 2007) Mac Gregor EA – Migraine and use of combined oral contraceptives : a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:159-169.

(Maloney 2008) Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/ 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.

(Mansour 2011) Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–443.

(Mantha 2012) Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.

(Manzoli 2012) Manzoli L, DE Vito C, Marzuillo C, et al; Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.

(Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.

Merckx M. Noodanticonceptie. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Miller 2005) Miller L, Verhoeven C, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473-82.

(Milsom 2006) Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 μ g ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.

(Mohamed 2011) Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30- μ g ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). *Int J Gynecol Obstet* 2011;114:145-8.

(Mosca 2011) Mosca, L. ; Benjamin, E. ; Berra, K. ; et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update : a guideline from the American Heart Association. *Circulation* (2011); 123: 1243-1262. <http://circ.ahajournals.org/content/123/11/1243.full.pdf>

(Mueck 2010) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71.

(Narod 2002) Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.

(Nelson 2012) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women ages 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2012;156:635-48.

(Nightingale 2000) Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al – The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2000;5:265-274.

(Noe 2011) Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84:486-492.

(Oddsson 2005) Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71:176–82 + Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20:557-62.

(Pearlstein 2005) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.

(Peremans 2012) Peremans L, Van Leeuwen E, Delvaux N et al. Hormonale anticonceptie. 2012 Huisarts nu (domus medica);(mei-juni):1-36.

(Pfrunder 2003) Pfrunder, A., Schiesser, M., Gerber, S., et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy : a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 56 : 683-690

(Plewig 2009) Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception* 2009;80,:25-33.

(Polis 2007) Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005497. DOI:10.1002/14651858.CD005497.pub2

(Rabe 1989) Rabe T, Runnebaum B, Kohlmeier M, et al. Clinical and metabolic effects of gestodene and levonorgestrel. *Int J Fertil* 1989;32:29-44.

(Raine 2005) Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:54-62.

(Raymond 2006) Baecher L, Weaver MA, Raymond EG. Increased access to emergency contraception: why it may fail. *Human Reproduction* 2009;1:1-5+ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. Randomized trial to evaluate the impact of increased access to emergency contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2006;108:1098-106 + Raymond EG, Weaver MA. Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior. *Contraception* 2008;77(5):333–6 + Weaver MS, Raymond EG, Sander PM. Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2009;113:107-16.

(RCOG 2010) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>

(Rickert 2007) Rickert V, Tiezzi L, Lipshutz J, et al. Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2007;40:22-8.

(Rooks 1979) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *J Am Med Assoc* 1979;242:644–8.

(Sangthawan 2005) Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005;71:1-7.

(Schonfeld 2011) Schonfeld SO, Ron L, Gonzalez AB et al. Hormonal and reproductive factors and risks of postmenopausal thyroid cancer in the US NIH. AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(6); 85-90.

(Schreiber 2009) Schreiber CA, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. Unpublished manuscript.

(Schwartz 2008) Schwarz EB, Gerbert B, Gonzales R. Computer-assisted Provision of Emergency Contraception: a randomized controlled trial. *J Gen Int Med* 2008; 23:794-9.

(Serfaty 1998) Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra lowdose oral contraceptives containing 20µg ethinyl estradiol and either 150µg desogestrel and 75µg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.

(Seracchioli 2010a) Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term cyclic oral contraceptive therapy and endometria recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.

(Seracchioli 2010b) Seracchioli R, mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-71.

(Sesti 2007) Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment of dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-7.

(Sesti 2009) Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72- 7.

(Shabaan 2011) Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intra-uterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011;83:48-54.

(Sheth 1982) Sheth A, Jain U, Sharma S et al. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception* 1982; 25:243-52

(Sibai 2001) Sibai BM, Odlind V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):19-26.

(Sivin 1994) Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994;61:70-7.

(Skouby 2012) Skouby SO – Women with diabetes. *Gynecology Forum* 2012;17:17-20.

(SOGC 2008) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf>

(SOGC 2010) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32:1192-204.

(SOGC 2012) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

(Stringer 2007) Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:144.e1-8.

(Suhonen 2004) Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69:407-412.

(Sultan 2012) Sultan AA, West J, Tata LJ et al – Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy : a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-373.

(Suthipongse 2004) Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30µg ethinyl estradiol and 150µg levonorgestrel/30µg ethinyle stradiol in Thai women. *Contraception* 2004;69:23-6.

(Suvisaari 1996) Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenopausal and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54:201-8.

(Taneepanichskul 2002) Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Meliane) and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Gynera). *Contraception* 2002;66:407-9.

(Tchaikovski 2010) Tchaikovski SN, Rosing J – Mechanism of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;126:5-11.

(Teichmann 1995) Teichmann AT, Brill K, Albring M, et al. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:299-305.

(Thiboutot 2001) Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.

(Trinh 2008) Trinh XB, Tjalma WA, Van Dam PA et al. Use of the levonogestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90(1); 17-22.

(Trussell 2008) Trussell J, Guthrie KA, Schwarz EB. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis. *Contraception* 2008; 77: 143-6.

(Tsilidis 2011) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105:1436-42.

(UKMEC 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>.

US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 www.cdc.gov/mmwr

(Van de Castele 2013) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van hormonale contraceptie. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Van Rooijen 2004) Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone-binding globulin: a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 332-7.

(Van Vliet 2011a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub3.

(Van Vliet 2011b) Van Vliet HAAM, Raps M, Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009038. DOI: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.

(Van Vloten 2002) Van Vloten WA, Van Haselen CV, Van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69 Suppl 4:2-15.

(Vartiainen 2001) Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:46-53.

Verhaeghe J. Veiligheid van hormonale anticonceptie (niet-cancereuze aandoeningen). Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Verhaeghe V. 2013) Verhaeghe V. Types van hormonale anticonceptie en respectievelijke werkzaamheid. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Vessey 1986) Vessey M, Mant D, Smith A et al – Oral contraceptives and venous thromboembolism : findings unacceptable: large prospective study. *BMJ* 1986;292:526.

(Weber 1996) Weber, A., Jager, R., Borner, A. et al Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bio-availability ? *Contraception* (1996) 53 : 41-47

(Weber-Diehl 1993) Weber-Diehl F, Lehnert J, Lachnit U Comparison of two triphasic oral contraceptives containing either gestodene or norethidrone: a randomized controlled trial. *Contraception* 1993;48:291-301.

(Westhoff 2007) Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start. *Obstet Gynecol* 2007;109:1270-6.

(Westhoff 2012) Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol. *Obstet Gynecol* 2012;119:989-99.

(WHO 1996) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

(WHO 2009) WHO Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 4th ed Geneva. WHO, 2009. Available at : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

(Winkler 1996) Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Dusterberg B. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 μ g and 30 μ g ethinylestradiol. *Contraception* 1996;53:75-84.

(Winkler 2004) Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 μ g ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-76.

(Wong 2009) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub3.

(Worret 2001) Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203: 38-44.

(Yonkers 2005) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.

(Zichella 1999) Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, et al. Comparative study on the acceptability of two modern oral contraceptive preparations: 30mcg ethinyl estradiol combined with 150mcg desogestrel or 75mcg gestodene. *Adv Contracept* 1999;15:191-200.