

# CONSENSUS CANADIEN SUR LA CONTRACEPTION

## AUTEURS PRINCIPAUX

Amanda Black, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)  
Diane Francoeur, MD, FRCSC, Montréal (Québec)  
Timothy Rowe, MB, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

## COMITÉ DES DIRECTIVES SUR LA CONTRACEPTION

Thomas Brown, PharmD, Toronto (Ont.)  
Michèle David, MD, FRCPC, Montréal (Québec)  
Sheila Dunn, MD, CCFP(EM), Toronto (Ont.)  
William A. Fisher, Ph.D., London (Ont.)  
Nathalie Fleming, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)  
Claude A. Fortin, MD, FRCSC, Montréal (Québec)  
Edith Guilbert, MD, M.Sc., Québec (Québec)  
Louise Hanvey, BN, M.G.S.S., Chelsea (Québec)  
André Lalonde, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)  
Ruth Miller, M.Ed., Toronto (Ont.)  
Margaret Morris, MD, FRSCS, Winnipeg (Man.)  
Teresa O'Grady, MD, FRCSC, St. John's (T.-N.)  
Helen Pymar, MD, M.P.H., FRCSC, Toronto (Ont.)  
Thirza Smith, MD, FRCSC, Saskatoon (Sask.)

## AUTEURS COLLABORATEURS

John Collins, MD, FRCSC, Mahone Bay (N.-É.)  
Dianne Miller, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

## COORDONNATRICE DU PROJET

Elke Henneberg, Communications Message & More Inc., Montréal (Québec)

## Résumé

**Objectif :** Offrir, aux fournisseurs de soins de santé, des directives cliniques sur le recours aux moyens de contraception pour la prévention de la grossesse et des infections transmissibles sexuellement.

**Résultats :** Efficacité globale des moyens de contraception cités; évaluation de l'innocuité, de la facilité d'utilisation et des effets indésirables, ainsi que de la baisse des risques d'infection et du taux de grossesse; effet des moyens de contraception cités sur la santé sexuelle et le bien-être général; coût et disponibilité des moyens de contraception cités au Canada.

**Preuves :** Des recherches ont été menées dans Medline et la base de données Cochrane afin d'en tirer les articles en anglais, publiés entre janvier 1988 et mars 2003, traitant de sujets liés à la contraception, à la sexualité et à la santé sexuelle, dans le but de mettre à jour le Rapport du Comité de consensus sur la contraception publié en mai-juillet 1998. Nous avons également passé en revue les publications

pertinentes du gouvernement canadien, ainsi que les déclarations de principe issues des organisations compétentes vouées à la santé et à la planification familiale.

**Valeurs :** La qualité des résultats est établie conformément aux critères décrits dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur l'examen périodique. Les recommandations quant à la pratique sont classées en fonction de la méthode décrite dans ce rapport.

## Recommandations :

### Chapitre 4 : Contraception hormonale combinée

1. Une vaste gamme de contraceptifs hormonaux devrait être offerte, de façon à ce que chaque femme puisse bénéficier de la préparation convenant le mieux à ses besoins. (Catégorie C)
2. Les utilisatrices de contraceptifs oraux doivent être avisées que le recours à des antibiotiques (exception faite de la griséofulvine et de la rifampicine) ne semble pas affecter l'efficacité des CO combinés. (Catégorie B)

### Chapitre 5 : Contraception hormonale ne contenant qu'un progestatif

1. Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif devraient être envisagées à titre d'options de contraception pour les femmes en post-partum, peu importe si celles-ci allaitent ou non, et peuvent être entamées immédiatement après l'accouchement. (Catégorie B)
2. Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif devraient être envisagées à titre d'options de contraception pour les

## Mots clés

Contraception, statistics, Canada, sexuality, sexual health, hormonal contraception, emergency contraception, barrier methods of contraception, contraceptive sponge, female condoms, contraceptive diaphragm, cervical cap, spermicide, fertility awareness, abstinence, tubal ligation, vasectomy, sterilization, intrauterine devices

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

femmes présentant des antécédents de thrombo-embolie veineuse (TEV), ou encore celles qui courent des risques accrus d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Chez les femmes présentant une thrombophilie avérée, les préparations ne contenant qu'un progestatif devraient être utilisées avec prudence. (Catégorie B)

3. Les jeunes femmes qui ont recours à l'acétate de médroxy-progestérone-retard (AMPR) devraient bénéficier de services de counseling sur les facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie qui affecteront leur masse osseuse maximale (tels que le tabagisme, l'exercice et l'apport en calcium). (Catégorie A)

#### **Chapitre 6 : Considérations particulières en matière de contraception hormonale**

1. Toutes les femmes devraient être avisées de cesser de fumer. Les fumeuses de plus de 35 ans devraient être avisées de ne pas avoir recours aux contraceptifs oraux (CO) combinés. (Catégorie A)
2. Les utilisatrices de CO combinés nécessitant le recours à une intervention chirurgicale lourde (ou qui sera suivie d'une période d'immobilité prolongée) devraient bénéficier d'une prophylaxie antithrombotique périopératoire (catégorie A). L'abandon des CO combinés à faible dose, quatre semaines avant une intervention chirurgicale non urgente, peut être prise en considération. Le recours à un moyen de contraception fiable (p. ex. des contraceptifs ne contenant qu'un progestatif) devrait être institué au moment de l'abandon des CO combinés. (Catégorie C)

#### **Chapitre 7 : Dispositifs intra-utérins**

1. Les professionnels de la santé offrant des services de planification familiale devraient posséder une bonne connaissance de l'utilisation des dispositifs intra-utérins (DIU). (Catégorie A)
2. Du personnel adéquatement formé, au sein d'installations dotées du matériel approprié, devrait être disponible afin d'assurer l'accès aux DIU pour les femmes qui souhaitent avoir recours à ce moyen de contraception. (Catégorie A)

J Obstet Gynaecol Can, vol 26, n° 3, 2004, p. 255–96.

### **CHAPITRE 4: CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE**

**Amanda Black, MD, FRCSC<sup>1</sup>, Nathalie Fleming, MD, FRCSC<sup>2</sup>, Helen Pymar, MD, MPH, FRCSC<sup>3</sup>, Thomas Brown, PharmD<sup>4</sup>, Thirza Smith, MD, FRCSC<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Ottawa (Ont.)

<sup>2</sup>Ottawa (Ont.)

<sup>3</sup>Toronto (Ont.)

<sup>4</sup>Toronto (Ont.)

<sup>5</sup>Saskatoon (Sask.)

Par « contraception hormonale combinée », on entend les moyens de contraception qui contiennent tant des œstrogènes qu'un progestatif. La contraception hormonale combinée est offerte sous plusieurs formes, dont les contraceptifs oraux combinés, les timbres transdermiques contraceptifs, l'anneau vaginal contraceptif et l'injection combinée mensuelle. En ce moment, seuls les contraceptifs oraux combinés et le timbre contraceptif sont approuvés au Canada. Nous espérons que les

nouveaux contraceptifs oraux combinés et que l'anneau vaginal contraceptif seront un jour mis en marché au Canada.

### **CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS**

#### **INTRODUCTION**

Les contraceptifs oraux (CO combinés) ont été lancés en 1960. Ils ont depuis subi de nombreuses modifications et été adoptés par des millions de femmes de par le monde. Au Canada, 18 % des femmes âgées de 15 à 49 ans ont recours aux CO combinés<sup>1</sup>. Trente-deux pour cent de toutes les Canadiennes qui utilisent un moyen de contraception ont recours aux CO combinés<sup>2</sup>.

Les préparations de CO combinés disponibles au Canada apparaissent au Tableau 1. Elles peuvent être monophasiques (chaque comprimé contient une quantité fixe d'œstrogènes et de progestatif), biphasiques (chaque comprimé contient une quantité fixe d'œstrogènes, tandis que la quantité de progestatif augmente au cours de la seconde moitié du cycle) ou triphasiques (la quantité d'œstrogènes peut être fixe ou variable, tandis que la quantité de progestatif augmente en trois phases égales). Les formulations biphasiques et triphasiques ont d'abord été élaborées dans l'intention d'abaisser la teneur totale en stéroïdes des CO combinés<sup>3</sup>.

Deux types d'œstrogènes sont utilisés dans les CO combinés : l'éthinylestradiol et le mestranol. Ce dernier est un « promédicament » qui est converti *in vivo* en éthinylestradiol<sup>4</sup>. Plusieurs types différents de progestatif, chacun offrant divers degrés de puissance progestationnelle, sont utilisés dans les CO combinés. Les progestatifs utilisés peuvent également offrir une certaine activité œstrogénique, anti-œstrogénique ou même androgénique. Les degrés de « puissance » attribués aux différentes préparations de CO combinés sont fondés sur des modèles pharmacologiques expérimentaux, dont la détermination du poids utérin chez la souris (pour l'activité œstrogénique), la démonstration de vacuoles de glycogène dans l'endomètre humain (pour l'activité progestogénique) et l'analyse ventrale de la prostate chez le rat (pour l'activité androgénique)<sup>5,6</sup>. Toutefois, il n'existe aucun résultat clinique ou épidémiologique clair comparant les degrés de puissance relatifs des CO combinés actuellement sur le marché. Les nombreuses variables (dont la posologie, la biodisponibilité, la fixation aux protéines, l'affinité pour la fixation aux récepteurs et la variabilité interindividuelle) qui affectent le degré de puissance des CO combinés compliquent l'extrapolation des résultats issus d'expériences isolées, en vue d'obtenir des données pertinentes sur le plan clinique pour l'homme<sup>4</sup>.

En fonction de leur structure chimique, les progestatifs peuvent être répartis en deux groupes : les estranes (noréthindrone, diacétate d'éthinodiol) et les gonanes (lévonorgestrel, désogestrel, norgestimate). En général, bien que les progestatifs du groupe « gonane » semblent être plus puissants que les dérivés de l'estrane

**Tableau 1 Composition des diverses combinaisons de contraceptifs hormonaux**

Type	Préparations	Cœstrogènes (mg)	Progestatif (mg)
<b>Combinaison monophasique</b>			
Éthinylœstradiol / désogestrel	Marvelon	0,030	0,15
	Ortho-Cept	0,030	0,15
Éthinylœstradiol / diacétate d'éthinodiol	Demulen 30	0,030	2
Éthinylœstradiol / lévonorgestrel	Min-Ovral	0,030	0,15
	Alesse	0,020	0,10
Éthinylœstradiol / norelgestromine	Evra (timbre)	0,020	0,15
Éthinylœstradiol / noréthindrone	Brevicon 0,5/35	0,035	0,5
	Ortho 0,5/35	0,035	0,5
	Brevicon 1/35	0,035	1
	Ortho 1/35	0,035	1
	Select 1/35	0,035	1
Éthinylœstradiol / acétate de noréthindrone	MinEstrin 1/20	0,020	1
	LoEstrin 1,5/30	0,030	1,5
Éthinylœstradiol / norgestimate	Cyclen	0,035	0,25
Éthinylœstradiol / norgestrel	Ovral	0,050	0,5
	Lo-Femenol	0,030	0,3
Mestranol / noréthindrone	Ortho-Novum 1/50	0,050	1
	Norinyl	0,050	1
Éthinylœstradiol / acétate de cyprotérone	Diane 35*	0,035	2
<b>Biphasique</b>			
Éthinylœstradiol / noréthindrone	Synphasic	0,035	0,5
		(12 comprimés)	
		0,035	1
<b>Triphasique</b>			
Éthinylœstradiol / noréthindrone	Ortho 7/7/7	0,035	0,5
		(7 comprimés)	
		0,035	0,75
		(7 comprimés)	
Éthinylœstradiol / norgestimate	Tri-Cyclen	0,035	0,18
		(7 comprimés)	
		0,035	0,215
		(7 comprimés)	
Éthinylœstradiol / lévonorgestrel	Triquilar	0,030	0,05
		(6 comprimés)	
		0,040	0,075
		(5 comprimés)	
Éthinylœstradiol / lévonorgestrel	Triphasil	0,030	0,125
		(10 comprimés)	
		0,030	0,05
		(6 comprimés)	
Éthinylœstradiol / lévonorgestrel	Triphasil	0,040	0,075
		(5 comprimés)	
		0,030	0,125
		(10 comprimés)	

\*indiqué pour le traitement de l'acné grave, ne doit pas être prescrit seulement en raison de ses propriétés contraceptives

(des doses moindres peuvent être utilisées), les différences entre les composés du groupe « estrane » et ceux du groupe « gonane » sont difficiles à définir<sup>7,8</sup>. Les progestatifs ont également été classés en fonction de la séquence de leur conception (première, deuxième ou troisième génération); toutefois, ces définitions par génération ne font pas l'objet d'une acceptation universelle. Il a été démontré que les nouveaux progestatifs (norgestimate et désogestrel) ne présentaient que peu ou pas d'activité androgénique<sup>7,8</sup>. Ces progestatifs, lorsqu'on les administre conjointement avec de l'éthinylœstradiol, produisent un effet marqué par la prédominance des œstrogènes, ce qui peut partiellement expliquer les effets observés sur les protéines hépatiques (taux accrus de globuline fixatrice d'hormones sexuelles), le métabolisme des lipides (taux accrus de triglycérides et de cholestérol à lipoprotéines de haute densité) et les variables hémostatiques (taux accrus de fibrinogène, de plasminogène et de facteur VII)<sup>7,8</sup>.

## EFFICACITÉ

Les CO combinés constituent un mode de contraception réversible grandement efficace. En utilisation parfaite, les CO combinés sont efficaces à 99,9 % en matière de prévention de la grossesse<sup>9</sup>. Cependant, les taux d'échec pour les utilisatrices typiques se situent entre 3 % et 8 %<sup>10,11</sup>.

Les problèmes d'observance de la part des patientes sont l'un des facteurs importants qui affectent l'efficacité des CO combinés. Dans le cadre d'une étude particulière, la proportion de femmes qui ont signalé ne pas avoir oublié de prendre une seule pilule (de 53 % à 59 %) était beaucoup plus élevée que la proportion constatée de façon électronique (de 19 % à 33 %). Selon les dispositifs électroniques, 30 % des femmes ont oublié de prendre trois pilules ou plus au cours du premier cycle d'utilisation de CO combinés<sup>12</sup>. Une autre étude a révélé que 47 % des femmes oublient de prendre une pilule ou plus par cycle, tandis que 22 % d'entre elles oublient d'en prendre deux ou plus<sup>13</sup>.

L'effet du poids corporel sur l'efficacité des CO combinés est controversé. Une étude de cohorte rétrospective a révélé que les femmes dont le poids corporel était de 70,5 kg ou plus couraient des risques considérablement accrus de constater l'échec des CO combinés, par comparaison avec celles qui présentaient un poids moindre. Le risque relatif d'échec était de 2,6 parmi les utilisatrices de CO combinés à faible dose et de 4,5 parmi les

utilisatrices de CO combinés à très faible dose<sup>14</sup>. Cependant, une importante étude de cohorte n'est pas parvenue à constater une quelconque influence du poids corporel sur les risques de grossesse accidentelle chez les utilisatrices de CO combinés<sup>15</sup>. D'autres études s'avèrent nécessaires avant que des recommandations puissent être établies.

### **MÉCANISME D'ACTION**

Il est possible que la grande efficacité des CO combinés soit en partie imputable aux multiples mécanismes d'action de ces derniers. Le principal mécanisme d'action des CO combinés est la suppression de la sécrétion de la gonadotrophine, ce qui inhibe l'ovulation<sup>16</sup>. Parmi les autres mécanismes d'action, on trouve :

- l'accentuation de l'atrophie endométriale, ce qui entrave la réceptivité de l'endomètre à l'implantation<sup>17</sup>;
- la production de glaire cervicale visqueuse, ce qui nuit au transport des spermatozoïdes<sup>18</sup>;
- des effets possibles sur la sécrétion et le péristaltisme au sein des trompes de Fallope, ce qui nuit au transport des ovules et des spermatozoïdes<sup>16</sup>.

### **INDICATIONS**

En l'absence de contre-indications, l'utilisation de CO combinés peut être envisagée par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coït. Ils conviennent tout particulièrement aux femmes qui souhaitent profiter de leurs avantages n'étant pas liés à la contraception.

L'utilisation de condoms est toujours recommandée aux utilisatrices de CO combinés aux fins de la protection contre les infections transmissibles sexuellement et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a dressé la liste des contre-indications absolues et relatives en ce qui a trait au recours aux CO combinés, en fonction des données disponibles au sujet des risques<sup>9</sup>.

#### **CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES**

- < 6 semaines à la suite d'un accouchement, si la patiente allaite
- Fumeuses de plus de 35 ans ( $\geq 15$  cigarettes par jour)
- Hypertension (systolique  $\geq 160$  mmHg ou diastolique  $\geq 100$  mmHg)
- Antécédents de thrombo-embolie veineuse (TEV)
- Cardiopathie ischémique
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Cardiopathie valvulaire compliquée (hypertension

pulmonaire, fibrillation auriculaire, antécédents d'endocardite infectieuse subaiguë)

- Migraine accompagnée de symptômes neurologiques en foyer
- Cancer du sein (en cours)
- Diabète accompagnée de rétinopathie / néphropathie / neuropathie
- Grave cirrhose
- Tumeur hépatique (adénome ou hépatome)

#### **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES**

- Fumeuses de plus de 35 ans (< 15 cigarettes par jour)
- Hypertension adéquatement maîtrisée
- Hypertension (systolique : 140-159 mmHg, diastolique : 90-99 mmHg)
- Migraine (chez les femmes de plus de 35 ans)
- Maladie vésiculaire en phase symptomatique
- Légère cirrhose
- Antécédents de cholestase associés à l'utilisation de CO combinés
- Utilisatrices de médicaments pouvant entraver le métabolisme des CO combinés

### **AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION**

En plus d'offrir une contraception efficace, les CO combinés comptent un certain nombre d'avantages n'étant pas liés à la contraception qui peuvent susciter l'intérêt de nombreuses femmes. Parmi ces avantages, on trouve les suivants :

- Régulation du cycle
- Diminution du flux menstruel<sup>19,20</sup>
- Hausse de la densité minérale osseuse<sup>21-24</sup>
- Diminution de la dysménorrhée<sup>19,25-27</sup>
- Diminution des symptômes périménopausiques<sup>28,29</sup>
- Diminution de l'acné<sup>30-36</sup>
- Diminution de l'hirsutisme<sup>37</sup>
- Diminution des risques de cancer de l'endomètre<sup>38-42</sup>
- Diminution des risques de cancer de l'ovaire<sup>43-48</sup>
- Diminution des risques de léiomyomes<sup>49,50</sup>
- Diminution possible du nombre de kystes de l'ovaire<sup>51</sup>
- Diminution possible du nombre de cas d'affection bénigne des seins<sup>52</sup>
- Diminution possible du nombre de carcinomes colorectaux<sup>53-55</sup>
- Baisse de l'incidence de la salpingite<sup>56,57</sup>
- Baisse de l'incidence ou de la gravité des symptômes moliminaux<sup>58</sup>

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Certaines utilisatrices de CO combinés connaîtront de légers effets indésirables, la plupart du temps au cours des trois premiers

cycles<sup>59</sup>. Ces effets indésirables peuvent mener à l'abandon des CO combinés. L'offre d'un certain réconfort et de services de counseling adéquat au sujet des effets indésirables courants peut contribuer à la prévention de l'abandon non motivé et au renforcement de l'observance<sup>60-61</sup>. La présence de saignements menstruels anormaux constitue la raison la plus couramment citée par les patientes pour expliquer leur abandon du traitement aux CO combinés; parmi les autres raisons courantes, on trouve la nausée, le gain pondéral, les sautes d'humeur, la sensibilité des seins et les céphalées<sup>60</sup>.

### **1. SAIGNEMENTS IRRÉGULIERS**

Les saignements inopinés surviennent chez 10 % à 30 % des femmes au cours du premier mois d'utilisation de CO combinés<sup>62-64</sup> et constituent une raison courante d'abandon de ces derniers<sup>60,62,65-67</sup>. L'incidence réelle de la métrorragie ou des pertes vaginales légères est difficile à établir puisque ces effets indésirables ne sont pas définis de la même façon dans toutes les études. Chez les femmes qui commencent un traitement aux CO combinés, la métrorragie ou les pertes vaginales légères semblent s'améliorer avec le temps<sup>68-70</sup>. La probabilité des saignements irréguliers est accrue au cours des trois premiers cycles d'utilisation de CO combinés, bien que les taux à trois mois ne diffèrent pas sensiblement de ceux que l'on constate à 1 mois<sup>69-70</sup>. Des essais randomisés ont bien comparé les taux de saignements irréguliers de deux ou trois produits, mais aucune étude exhaustive ne s'est affairée à comparer les taux de saignements irréguliers de toutes les formulations de CO combinés existantes. L'aménorrhée, quant à elle, survient dans environ 2 à 3 % des cycles<sup>62</sup>.

### **2. SENSIBILITÉ DES SEINS ET NAUSÉE**

La sensibilité des seins et la nausée peuvent survenir, mais s'améliorent généralement avec le temps<sup>71</sup>. Il est possible que ces symptômes surviennent moins souvent chez les femmes qui ont recours à des CO combinés contenant des quantités moindres d'œstrogènes<sup>59</sup>.

### **3. GAIN PONDÉRAL**

Bien que le gain pondéral soit souvent considéré comme un effet indésirable des CO combinés<sup>72</sup>, les essais comparatifs avec placebo ne sont pas parvenus à établir un lien entre celui-ci et les CO combinés à faible dose<sup>73-76</sup>. De surcroît, les études comparant les CO combinés à d'autres moyens de contraception ne sont également pas parvenues à établir un lien significatif entre le gain pondéral et les CO combinés.

### **4. SAUTES D'HUMEUR**

Bien que certaines femmes signalent des épisodes de dépression et des sautes d'humeur au cours de leur utilisation de CO combinés, les essais comparatifs avec placebo n'ont pas révélé une hausse sensible des risques de sautes d'humeur chez les patientes

du groupe « CO combinés », par comparaison avec celles du groupe « placebo »<sup>73</sup>.

## **RISQUES**

### **1. THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE**

Chez les utilisatrices de CO combinés, les taux de thromboembolie veineuse sont de trois à quatre fois plus élevés que chez les non-utilisatrices<sup>77</sup>. Le risque absolu de TEV chez les utilisatrices de CO combinés est de 1 à 1,5 par 10 000 utilisatrices par année d'utilisation. Au cours de la première année d'utilisation de CO combinés, le risque de TEV semble être plus élevé que celui que l'on constate au cours des années d'utilisation subséquentes<sup>78-79</sup>. (Pour plus de renseignements, reportez-vous au chapitre 6 : Considérations particulières.)

### **2. INFARCTUS DU MYOCARDE**

Chez les femmes qui ont recours à des CO combinés contenant plus de 50 µg d'éthinylestradiol, les taux d'infarctus du myocarde triplent<sup>80-81</sup>. Toutefois, un certain nombre d'études récentes n'ont révélé aucune hausse considérable des risques d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de préparations contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol, peu importe leur âge<sup>82-85</sup>. (Pour plus de renseignements, reportez-vous au chapitre 6 : Considérations particulières.)

### **3. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL**

Un risque considérablement accru d'accident vasculaire cérébral est constaté chez les utilisatrices de CO combinés contenant plus de 50 µg d'éthinylestradiol<sup>86</sup>. Bien que certaines études portant sur les CO combinés à faible dose n'aient signalé aucune hausse du risque d'accident vasculaire cérébral<sup>87-88</sup>, d'autres ont signalé une hausse de ce risque de l'ordre du double<sup>89-92</sup>. Le tabagisme et l'hypertension sont des facteurs de risque importants en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux<sup>93</sup>. Les utilisatrices de CO combinés présentant une hypertension courent un risque accru d'accident vasculaire cérébral, par comparaison avec celles qui n'en présentent pas<sup>94</sup>. Une méta-analyse publiée en 2000 a signalé, pour les préparations de CO combinés actuellement sur le marché, un rapport de cotes de 1,93 (intervalle de confiance [IC] de 95 %, 1,35-2,74) dans le cadre des études ayant neutralisé les effets du tabagisme et de l'hypertension<sup>95</sup>. (Pour plus de renseignements, reportez-vous au chapitre 6 : Considérations particulières.)

### **4. MALADIE VÉSICULAIRE**

L'utilisation de CO combinés accroît la sécrétion d'acide cholique dans la bile, ce qui peut mener à une incidence accrue de la formation de calculs biliaires<sup>96</sup>. Cependant, les utilisatrices de CO combinés ne semblent pas courir des risques sensiblement accrus de formation de calculs biliaires<sup>97-98</sup>.

## 5. CANCER DU SEIN

Malgré de nombreuses études, le sujet des risques de cancer du sein que courent les utilisatrices de CO combinés est toujours controversé. Une étude cas-témoin publiée en 1986 n'a indiqué aucune association entre le recours aux CO combinés et le risque de cancer du sein<sup>99</sup>. Jusqu'à tout récemment, les meilleures données disponibles étaient les résultats d'une méta-analyse de grande envergure publiée en 1996<sup>100</sup>. Ces résultats laissent entendre qu'il y avait une hausse, légère mais significative, du risque de cancer du sein chez les femmes qui avaient actuellement recours aux CO combinés (risque relatif [RR], 1,24; IC de 95 %, 1,15-1,33), ainsi qu'au cours des 10 premières années à la suite de l'abandon de ces derniers. Il ne semblait pas y avoir de risques excédentaires considérables de présenter un diagnostic de cancer du sein 10 ans ou plus après l'abandon des CO combinés<sup>100</sup>. Lorsque l'on replace le tout dans son contexte, on constate que, pour les Canadiennes, la probabilité cumulative (jusqu'à l'âge de 35 ans) de présenter un cancer du sein est d'environ 2 par 1 000 femmes<sup>101</sup>. Si ces 1 000 femmes utilisaient des CO combinés et si le risque connexe de cancer du sein s'en trouvait donc multiplié par 1,5, on constaterait trois cas de cancer du sein (jusqu'à l'âge de 35 ans) plutôt que deux. Il est malaisé de déterminer si la légère hausse du risque de cancer du sein associée aux CO combinés est attribuable aux CO eux-mêmes ou au fait de retarder le premier accouchement à terme.

Dans le cadre d'une toute récente étude portant sur plus de 9 000 femmes âgées entre 35 et 64 ans, on n'a constaté aucune association significative entre le recours aux CO combinés et le cancer du sein<sup>102</sup>. Chez les femmes qui utilisaient alors des CO combinés, le risque relatif était de 1,0 (IC de 95 %, 0,8-1,3), tandis qu'il était de 0,9 (IC de 95 %, 0,8-1,0) chez les anciennes utilisatrices. Aucun accroissement du risque n'a été constaté en association avec des périodes d'utilisation prolongées, différentes doses d'œstrogènes ou différents progestatifs. Le risque de cancer du sein n'a pas connu de hausse chez les femmes qui présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein et qui utilisaient des CO combinés, ni chez celles qui avaient commencé à avoir recours à ces derniers à un jeune âge.

Il est possible que les femmes qui présentent une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 courent un risque plus élevé de cancer du sein que les autres lorsqu'elles ont recours aux CO combinés<sup>103-105</sup>.

## 6. CANCER DU COL UTÉRIN

Bien que l'on sache que le papillomavirus humain (PVH) est lié au cancer du col utérin, de nombreuses études n'ont pas pris cette donnée en considération au moment de se pencher sur les liens possibles entre l'utilisation de CO combinés et les risques de néoplasie du col utérin. Une étude particulière laisse entendre qu'il est possible que l'utilisation à long terme de CO combinés entraîne une hausse du risque de cancer du col utérin chez les

femmes porteuses du PVH, alors que cela ne serait pas le cas chez les femmes qui ne le sont pas<sup>106</sup>. Une analyse systématique de 28 études portant sur des femmes atteintes d'un cancer du col utérin a, elle aussi, indiqué une association entre la prolongation de la durée d'utilisation de CO combinés et une hausse du risque de cancer du col utérin<sup>107</sup>. Toutefois, les données de cette analyse, bien que limitées, laissent entendre qu'il était possible que le risque relatif de cancer du col utérin connaisse une baisse à la suite de l'abandon des CO combinés. L'infection au PVH (le plus important facteur de risque de cancer du col utérin<sup>108</sup>) est liée aux comportements sexuels et il est possible que les femmes qui utilisent de CO combinés n'aient pas les mêmes comportements sexuels que celles qui n'en utilisent pas. Cependant, une étude à long terme, publiée en 2002, en est venue à la conclusion que, parmi une population bien sélectionnée de femmes porteuses du PVH ayant fait l'objet d'un suivi pendant 10 ans, l'utilisation de CO combinés n'entraînait pas une hausse du risque de cancer du col utérin<sup>109</sup>. Le rôle précis des CO combinés dans le développement du cancer du col utérin demeure néanmoins incertain.

## MYTHES ET MALENTENDUS

Il existe de nombreux mythes et malentendus au sujet des CO combinés.

### 1. Les CO combinés causent le cancer.

*Fait* : Les CO combinés réduisent les risques des cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Le risque de cancer de l'ovaire est réduit d'au moins 50 % chez les utilisatrices de CO combinés<sup>43-48,110</sup>. Une méta-analyse de 20 études portant sur l'utilisation de CO combinés a indiqué que le risque de cancer de l'ovaire diminuait lorsque la durée d'utilisation de CO combinés se prolongeait (réduction allant de 10 % à 12 % après un an d'utilisation et d'environ 50 % après cinq ans)<sup>45</sup>. Cette réduction du risque persiste pendant une période allant de 10 à 20 ans à la suite de l'abandon des CO combinés. Cette réduction du risque de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de CO combinés a également été constatée chez les femmes présentant une mutation pathogène du gène BRCA1 ou BRCA2 (une telle mutation accroît le risque à vie de présenter un cancer de l'ovaire)<sup>48,111</sup>. Les CO combinés sont associés à une baisse globale de 50 % du risque de cancer de l'endomètre<sup>40</sup> et leur effet protecteur persiste bien après l'abandon<sup>42</sup>. Il est également possible que les CO combinés aient un effet protecteur contre le cancer colorectal<sup>53-55</sup>. Il semble n'y avoir qu'une très faible hausse<sup>100</sup> ou encore aucune hausse<sup>99,102</sup> du risque de cancer du sein chez les femmes qui ont actuellement recours aux CO combinés.

### 2. Les utilisatrices de CO combinés devraient, au bout d'un certain temps, se soumettre à des périodes d'abandon du traitement.

*Fait* : Cela n'est pas nécessaire. De plus, de telles périodes

d'abandon du traitement exposent les femmes à des risques de grossesse non prévue et peuvent nuire à la régularité du cycle<sup>67,112</sup>.

3. Les CO combinés affectent la fertilité à long terme.

*Fait* : La fertilité est restaurée dans un délai allant de 1 à 3 mois à la suite de l'abandon des CO combinés<sup>67,113</sup>.

4. Si une femme utilise des CO combinés et tombe néanmoins enceinte, son enfant présentera des anomalies congénitales.

*Fait* : Il n'existe aucune preuve voulant que les CO combinés causent des anomalies congénitales s'ils sont administrés par inadvertance au cours d'une grossesse<sup>114</sup>.

5. Toutes les femmes de plus de 35 ans doivent cesser d'utiliser des CO combinés.

*Fait* : Les femmes en santé qui ne fument pas peuvent continuer à utiliser des CO combinés jusqu'à la ménopause<sup>113</sup>.

6. Les CO combinés causent l'acné.

*Fait* : Chez les utilisatrices de CO combinés<sup>30-36</sup>, l'acné se dissipe en raison de la baisse des androgènes libres en circulation<sup>115</sup>. Bien que tous les CO combinés entraînent une amélioration de l'acné, deux types de CO combinés sont officiellement reconnus au Canada à titre de traitement contre l'acné; ces CO contiennent de l'éthinylœstradiol en combinaison avec du lévonorgestrel ou du norgestimate. Les CO combinés qui contiennent de l'acétate de cyprotérone sont, en plus de leur effet contraceptif, indiqués pour le traitement de l'acné grave .

## **INSTAURATION DU TRAITEMENT**

### **I. ÉVALUATION DE LA PATIENTE**

Avant de prescrire des CO combinés, le professionnel de la santé doit procéder à une anamnèse exhaustive, y compris les contre-indications potentielles, les antécédents quant au tabagisme et les médicaments. L'examen physique doit toujours comprendre la prise de la tension artérielle. Il n'est pas obligatoire de procéder à un examen pelvien (bien que ce dernier constitue un aspect important des soins gynécologiques de dépistage) avant de prescrire des CO combinés; cet examen peut être reporté à la prochaine consultation de suivi. Les négociations visant l'exécution d'un examen pelvien peuvent s'avérer particulièrement importantes auprès des adolescentes.

Aucun test de dépistage en laboratoire systématique n'est requis. L'évaluation du bilan lipoprotéinique (taux de cholestérol) et du métabolisme des glucides doit respecter les lignes directrices établies par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Le dépistage systématique de la thrombophilie n'est pas recommandé.

### **2. COUNSELING**

L'offre de services de counseling adéquats avant l'instauration d'un traitement aux CO combinés peut contribuer à l'amélioration de l'observance (utilisation régulière) et de l'adhérence

(maintien)<sup>60-61,66</sup>. Les services de counseling portant sur les CO combinés devraient comprendre ce qui suit :

- des consignes sur la façon de prendre des CO combinés;
- des renseignements sur les effets indésirables potentiels;
- des renseignements sur les avantages des CO combinés qui ne sont pas liés à la contraception;
- une discussion sur les mythes et les malentendus courants;
- une discussion sur les risques et les signes d'alarme, y compris la détermination du moment où il est indiqué d'avoir recours à une aide médicale;
- une discussion sur les mesures à prendre en cas d'oubli d'une pilule;
- des renseignements soulignant l'importance de la protection double (l'utilisation de CO combinés et de condoms afin de prévenir les ITS et l'infection au VIH);
- des renseignements sur la contraception d'urgence à la suite de l'oubli d'une ou de plusieurs pilules.

### **3. PRESCRIPTION**

- Dans le cas d'une première prescription, le choix d'un contraceptif oral combiné doit tenir compte du jugement clinique du médecin et des préférences de l'utilisatrice. Une préparation à faible dose ( $\leq 35 \mu\text{g}$  d'éthinylœstradiol) est à privilégier. La préparation de CO combinés idéale est celle qui offre, dans le cas de l'utilisatrice visée, une contraception efficace, une maîtrise acceptable du cycle et le moins d'effets indésirables possible.
- Il est possible d'instaurer le traitement aux CO combinés à divers moments. Habituellement, le traitement aux CO combinés est entamé au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel ou le premier dimanche à la suite du début des menstruations. Si le traitement aux CO combinés est entamé au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un moyen de contraception d'appoint aux fins de la prévention de la grossesse, pourvu qu'aucune pilule n'ait été oubliée. La méthode dite du « démarrage rapide du traitement » constitue une autre façon de procéder : l'utilisatrice de CO combinés prend sa première pilule dans le bureau du fournisseur de soins de santé, une fois la possibilité d'une grossesse écartée<sup>116-118</sup>. Un moyen de contraception d'appoint devrait être utilisé au cours de la première semaine suivant l'instauration du traitement aux CO combinés selon la méthode dite du « démarrage rapide du traitement »<sup>118</sup>. Cette dernière, grâce à ses consignes d'instauration simples, favorise l'observance, particulièrement chez les adolescentes<sup>116-118</sup>, et n'est pas associée à une augmentation de l'incidence de la métrorragie ou d'autres effets indésirables<sup>115,117</sup>.
- Les femmes qui utilisent une préparation à 21 jours devraient être avisées de ne jamais excéder l'intervalle sans pilule de sept jours devant être respecté entre les emballages.

- Il est possible que le fournisseur de soins de santé souhaite discuter de la contraception d'urgence (CU) avec sa patiente et même lui remettre à l'avance une ordonnance de CU.
- L'importance de la protection double (à l'aide de condoms) doit être soulignée à nouveau.
- Une consultation de suivi doit être prévue pour procéder à l'analyse de l'expérience de l'utilisatrice de CO combinés, de sa satisfaction et de l'observance du traitement, ainsi qu'à une vérification de la tension artérielle. Si cela s'avère indiqué, un examen pelvien peut également être effectué.

Les prescripteurs de CO combinés devraient prendre des mesures visant l'élimination de l'offre inconsiderée d'échantillons gratuits aux patientes, et ce, en vue de réduire les coûts à long terme et d'améliorer le suivi du recours aux contraceptifs oraux. L'instauration d'un traitement aux CO combinés à l'aide d'un seul emballage échantillon, pour une protection immédiate et à des fins de démonstration, devrait s'accompagner d'une ordonnance. Dans le cas des patientes qui ne sont pas en mesure de payer leurs médicaments et qui ne peuvent bénéficier d'un régime d'assurance privé ou d'une aide gouvernementale, le Programme humanitaire national d'accès aux contraceptifs oraux peut être appliqué par les fournisseurs de soins de santé. Ce programme fait en sorte que l'accès à la contraception ne soit pas refusé pour des raisons de nature financière. (Pour plus de renseignements au sujet de ce programme, consultez le site [http://sogc.medical.org/forms/pdfs/factSheetCompassion\\_e.pdf](http://sogc.medical.org/forms/pdfs/factSheetCompassion_e.pdf). Pour obtenir le formulaire de demande, consultez le site <http://www.sogc.org/forms/pdfs/compassionform%5Fe.pdf>.)

### **UTILISATION CONTINUE DE CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS**

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés de façon continue a d'abord été étudiée en 1977, au moyen de pilules de 50 µg d'éthinylestradiol<sup>119</sup>. Lorsqu'ils sont administrés de façon continue, les CO combinés peuvent offrir un certain nombre d'avantages, dont la baisse de l'incidence des douleurs pelviennes, des céphalées, du ballonnement / gonflement et de la sensibilité des seins (pour les femmes qui subissent ces symptômes au cours de l'intervalle sans pilules<sup>120</sup>), l'amélioration de la maîtrise des symptômes de l'endométriase<sup>121</sup> et du syndrome des ovaires polykystiques<sup>122</sup>, ainsi qu'une commodité accrue attribuable à la diminution du nombre d'hémorragies de privation par année. Parmi les désavantages de l'utilisation continue de CO combinés, on trouve le peu de renseignements sur l'innocuité de cette pratique à long terme (nous disposons, toutefois, de données sur l'utilisation à long terme de doses totales d'œstrogènes-progestatif comparables par mois<sup>123</sup>) et des coûts en médicaments légèrement plus élevés (trois emballages de pilules supplémentaires par année dans le cas d'un cycle de

91 jours). Cependant, ces désavantages potentiels doivent être mis en balance avec la réduction probable des coûts liés aux produits sanitaires et aux analgésiques, ainsi que des jours de travail ou d'école perdus; avec un plus grand nombre d'épisodes de métrorragie au début<sup>124-125</sup>; ainsi qu'avec un délai possible dans la détection de la grossesse.

Dans le cadre de deux sondages menés auprès des femmes, de nombreuses répondantes ont mentionné qu'elles préféreraient l'aménorrhée ou des règles plus courtes et moins douloureuses aux menstruations toutes les quatre semaines. En Australie, 46 % des (158) patientes et 55 % des (20) jeunes femmes médecins sondées choisiraient d'avoir leurs règles à des intervalles de trois mois ou plus, si elles pouvaient choisir leur propre schéma posologique en ce qui concerne les CO combinés<sup>126</sup>. Aux Pays-Bas, les adolescentes ont mentionné qu'elles préféreraient avoir des menstruations plus courtes et moins douloureuses, et les femmes âgées de 45 à 49 ans ont mentionné qu'elles préféreraient l'aménorrhée aux menstruations toutes les quatre semaines<sup>127</sup>.

Une étude rétrospective, menée auprès de 267 femmes ayant choisi de commencer à utiliser des CO combinés de façon continue, a révélé que 64 % d'entre elles ont continué à suivre ce schéma posologique, que 86 % d'entre elles ont signalé une amélioration en ce qui concerne les symptômes qui leur causaient des problèmes (tels que les céphalées et la dysménorrhée), et que 76 % d'entre elles ont signalé un degré élevé de satisfaction<sup>120</sup>. On a conseillé à ces femmes de prendre leurs CO combinés jusqu'à l'apparition d'une métrorragie ou jusqu'à ce qu'elles aient pris deux (42 jours), trois (63 jours) ou quatre (84 jours) emballages de pilules. La durée de cycle moyenne était de 84 jours, la plupart des femmes ayant choisi un intervalle sans hormones d'une durée de quatre à cinq jours. La métrorragie et les pertes vaginales légères faisaient partie des raisons courantes motivant le retour à un schéma posologique de 21 jours en ce qui concerne les CO combinés. Il est donc essentiel d'aviser les femmes que la métrorragie diminue avec le temps<sup>128</sup>. Il a été démontré que le recours à un schéma posologique de CO monophasique<sup>129</sup> ou de 21 jours, avant la prolongation du cycle<sup>128</sup>, entraînait une baisse de l'incidence de la métrorragie associée aux schémas posologiques prolongés de CO combinés. Pour obtenir une réduction de l'incidence de la métrorragie et une amélioration de la satisfaction des patientes, il faut s'assurer, avant de conseiller à une patiente donnée de prolonger son schéma posologique, que celle-ci ne subit que des effets indésirables minimes au cours de son utilisation d'un schéma posologique à 21 jours.

### **ADMINISTRATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS PAR VOIE VAGINALE**

Six essais cliniques se sont penchés sur l'administration des CO combinés par voie vaginale<sup>130-136</sup>. Parmi les avantages théoriques

de cette pratique, on compte le fait d'éviter le métabolisme hépatique de « premier passage », ce qui pourrait contribuer à atténuer les effets indésirables et à améliorer la tolérance. La plus importante étude portant sur ce mode d'administration comportait 1 055 participantes et a entraîné un taux de grossesse de 2,78 % à un an, avec l'utilisation d'une préparation contenant 50 µg d'éthinylestradiol et 250 µg de lévonorgestrel (1 comprimé d'Ovral par jour), et de 4,54 % à un an, avec l'utilisation d'une préparation contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de désogestrel (1 comprimé d'Orthocept ou de Marvelon par jour). En matière de taux de grossesse, aucune différence significative n'a été relevée entre ces deux produits lorsqu'ils étaient administrés par voie vaginale<sup>132</sup>. Les taux d'échec constatés dans le cadre de cette étude n'ont pas été comparés à ceux qui ont été constatés par les études s'intéressant à l'administration de CO combinés par voie orale.

## **INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ**

### **1. MÉTRORRAGIE**

Les taux de saignements irréguliers signalés par les participantes à des essais cliniques sur les CO combinés varient grandement<sup>59,68,137-138</sup>. Les taux de saignements à trois mois ne semblent pas différer considérablement de ceux que l'on constate à un mois<sup>69</sup>; ainsi, il faut continuer à affirmer aux nouvelles utilisatrices de CO combinés que les épisodes de saignements irréguliers finiront par disparaître, en plus de les inciter à ne pas passer à un autre type de CO combinés aux seules fins de la diminution du nombre d'épisodes de métrorragie. Une régularisation des saignements est, en effet, généralement constatée avec le temps; il est donc essentiel de rassurer les patientes et de leur rappeler que les saignements irréguliers sont habituellement de nature transitoire. Un frottis de Pap, un test de dépistage des ITS ou un test de grossesse peuvent être effectués, si cela est indiqué.

Si les saignements persistent après le troisième cycle d'utilisation ou réapparaissent, les autres causes possibles doivent être écartées. Parmi les raisons possibles des saignements irréguliers associés à l'administration de CO combinés, on trouve le manque de régularité dans la prise des pilules<sup>139</sup>, le tabagisme<sup>140</sup>, les pathologies de l'utérus ou du col, la malabsorption, la grossesse, l'utilisation concomitante de médicaments (p. ex. anti-convulsivants, rifampicine, plantes médicinales) et l'infection<sup>141</sup>. Les fournisseurs de soins de santé devraient chercher à écarter ces causes potentielles de saignements irréguliers. Ils devraient s'entretenir avec leurs patientes de façon à en connaître davantage au sujet des paramètres suivants : Durée d'utilisation des CO combinés, dose, posologie, oubli de pilules, symptômes de grossesse, diarrhée ou vomissement au cours du dernier cycle, dyspareunie, saignements vaginaux à la suite des relations sexuelles, tabagisme et utilisation d'autres médicaments<sup>113</sup>. La réapparition de saignements irréguliers chez les patientes qui

utilisent des CO combinés depuis longtemps peut s'avérer un indicateur d'infection à Chlamydia. En effet, il est possible que jusqu'à 29 % de ces femmes présentent des résultats positifs à la suite d'un test de dépistage<sup>141</sup>; ainsi, le recours à ce dernier devrait être généraliser pour les femmes qui courent ce type de risque<sup>62</sup>.

Plusieurs schémas posologiques empiriques ont été utilisés pour la prise en charge de la métrorragie, une fois les autres causes potentielles écartées, bien que l'on ne dispose d'aucune preuve fiable pour les soutenir<sup>62</sup>. Dans le cas de saignements qui persistent ou qui réapparaissent, un bref traitement aux œstrogènes par voie orale (tel que 1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 2 mg de 17β-estradiol par jour pendant sept jours) peut s'avérer utile. En l'absence d'amélioration, il peut s'avérer indiqué de procéder à l'essai thérapeutique d'un autre type de CO combinés. Il est possible que l'offre de CO combinés contenant un type différent de progestatif (tel que le passage d'une préparation contenant un progestatif du groupe « gonane » à une préparation contenant un progestatif du groupe « estrane » ou vice-versa) s'avère utile. Il n'existe aucune préparation de CO combinés présentant une probabilité moindre que les autres de causer une métrorragie. L'importance de la prise systématique des pilules, du recours à une protection double et de l'abandon du tabac devrait être soulignée.

### **2. OUBLI DE PILULES**

L'oubli de pilules au début ou à la fin du cycle de 21 jours entraîne la prolongation de l'intervalle sans hormones. Si ce dernier dépasse sept jours, les risques d'ovulation et de conception augmentent. Il est peu probable que l'oubli de pilules au cours de la deuxième ou de la troisième semaine d'un cycle de 21 jours accroisse le risque d'ovulation, si l'intervalle sans hormones ne dépasse pas sept jours.

### **3. AMÉNORRHÉE**

L'aménorrhée survient chez 2 % à 3 % des utilisatrices de CO combinés<sup>62</sup>. La possibilité d'une grossesse doit d'abord être écartée pour toute utilisatrice de CO combinés qui présente une aménorrhée. Chez les utilisatrices de CO combinés, l'aménorrhée n'est pas dangereuse et de nombreuses femmes acceptent d'emblée cette absence d'hémorragie de privation. Si l'aménorrhée n'est pas acceptable, l'ajout d'œstrogènes exogènes (p. ex. 0,625-1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 1-2 mg de 17β-estradiol) pendant 10 jours par cycle entraînera souvent la reprise des saignements<sup>113</sup>. Le passage à un autre type de préparation peut également s'avérer efficace. Il n'y a habituellement pas d'indication nécessitant le passage à une pilule contenant 50 µg d'éthinylestradiol.

### **4. CHLOASMA**

Le chloasma (un assombrissement de la pigmentation de la peau du visage) peut survenir au cours de l'utilisation de CO. Le cas

échéant, le passage à un autre type de pilules ne sera d'aucune utilité<sup>113</sup>. Il est possible que l'hyperpigmentation ne disparaisse jamais complètement. L'utilisation d'un écran solaire peut contribuer à prévenir l'accentuation de l'assombrissement de la pigmentation.

## 5. SENSIBILITÉ DES SEINS (MASTALGIE) ET GALACTORRHÉE

La mastalgie se résorbe souvent d'elle-même après plusieurs cycles d'utilisation de CO combinés<sup>113</sup>. La réduction de l'apport en caféine peut s'avérer utile pour la réduction de la mastalgie. Il est également possible que le fait de réduire la teneur en œstrogènes des CO combinés puisse s'avérer utile à cette fin<sup>113</sup>. La présence de galactorrhée au cours de l'utilisation de CO combinés est rare et constitue une indication nécessitant l'exécution d'un dosage de la prolactine sérique.

## 6. NAUSÉE

La nausée est un effet indésirable courant, au cours des premiers cycles d'utilisation de CO combinés, et sa fréquence diminue habituellement avec le temps<sup>71</sup>. Cependant, il est possible que la nausée ou les vomissements surviennent lorsqu'une patiente prend deux pilules au même moment. La prise de ces pilules à quelques heures d'intervalle peut s'avérer utile dans un tel cas. La prise des pilules avec des aliments ou au coucher permettra souvent de maîtriser la nausée. Le recours à une dose moindre d'œstrogènes peut également permettre une meilleure maîtrise de la nausée<sup>113,142</sup>. Si la nausée survient chez une femme qui utilise des CO combinés depuis longtemps, la possibilité d'une grossesse doit être écartée.

## 7. GROSSESSE

Lorsqu'une utilisatrice de CO combinés s'aperçoit qu'elle est enceinte, elle doit cesser de prendre ses pilules immédiatement. Cependant, on devrait alors l'aviser que l'utilisation par inadvertance de CO combinés au cours de la grossesse n'entraîne aucune hausse des risques d'anomalie congénitale<sup>143</sup>.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'éthinylœstradiol est métabolisé au sein de plusieurs sites différents. Il est d'abord sulfaté par la paroi intestinale, puis hydroxylé par voie hépatique (cytochrome P450-3A4), après quoi il est conjugué à des glucuronides et entre dans la circulation entérohépatique<sup>144</sup>. Ces processus peuvent varier d'une femme à l'autre et être affectés par d'autres médicaments. Les interactions médicamenteuses peuvent survenir par l'intermédiaire d'altérations de l'absorption, de la fixation aux protéines sériques, de la fixation aux récepteurs ou du métabolisme hépatique<sup>145,146</sup>. La portée clinique d'un bon nombre de ces interactions est discutable. Il a été suggéré que moins de 5 % des interactions médicamenteuses avec les CO combinés entraînaient une grossesse<sup>146</sup>. Néanmoins, en raison de l'utilisation très répandue des CO combinés, les professionnels de la santé doivent être mis au courant de l'utilisation concomitante d'autres médicaments et des interactions médicamenteuses alors possibles.

Les résultats d'une étude portant sur une seule interaction pharmacocinétique laissent entendre qu'une patiente traitée à la phénytoïne ou à la carbamazépine (tous deux des anticonvulsivants) devrait avoir recours à une préparation de CO combinés contenant 50 µg d'éthinylœstradiol, plutôt qu'à une préparation à faible dose<sup>147</sup>. Il est important de faire le suivi des concentrations de phénytoïne, puisque les CO combinés peuvent inhiber le métabolisme de cette dernière<sup>146</sup>.

La question à savoir si l'utilisation d'antibiotiques affecte l'efficacité des CO combinés constitue un sujet de controverse. Une interaction pharmacocinétique importante entre les CO combinés et les antibiotiques (exception faite de la rifampicine et de la griséofulvine<sup>148</sup>) n'a jamais été démontrée. Il a été suggéré que si une telle interaction existait, il était probable qu'elle ne touche qu'un faible nombre de personnes prédisposées<sup>148</sup>. Il est impossible en ce moment d'identifier les personnes qui courent le risque de présenter un potentiel d'interaction.

Le Tableau 2 indique les interactions médicamenteuses importantes associées aux CO combinés. Certains médicaments

---

### Consignes en ce qui concerne l'oubli de pilules

---

Si vous avez oublié de prendre une pilule, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Ainsi, il est possible que vous ayez à prendre deux pilules au cours de la même journée.

Si vous oubliez de prendre deux pilules de suite au cours des deux premières semaines d'un emballage, prenez deux pilules au cours de la journée où vous constatez votre oubli et deux autres pilules au cours de la journée suivante. Utilisez un moyen de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant l'oubli de pilules. Si vous avez eu des relations sexuelles non protégées à la suite de votre oubli, ayez recours à un moyen de contraception d'urgence.

Si vous oubliez de prendre deux pilules de suite au cours de la troisième semaine d'un emballage, jetez le reste de ce dernier et entamez un nouvel emballage au cours de la journée où vous constatez votre oubli. Il est possible que n'ayez pas vos règles au cours du mois en question. Si vous avez eu des relations sexuelles non protégées à la suite de votre oubli, ayez recours à un moyen de contraception d'urgence.

Si vous oubliez de prendre trois pilules de suite, jetez le reste de l'emballage en cours et entamez un nouvel emballage au cours de la journée où vous constatez votre oubli.

Si vous avez eu des relations sexuelles non protégées à la suite de votre oubli, ayez recours à un moyen de contraception d'urgence. Utilisez un moyen de contraception d'appoint si vous avez des relations sexuelles dans les sept jours suivant le début du nouvel emballage. Il est possible que n'ayez pas vos règles au cours du mois en question.

---

peuvent entraîner l'échec de la contraception s'ils sont utilisés de façon concomitante avec des CO combinés. Certains autres médicaments peuvent accroître l'activité des CO combinés<sup>146,149,150</sup>, ce qui entraîne une intensification des effets indésirables de nature œstrogénique. Les contraceptifs oraux peuvent également nuire à la clairance de certains autres médicaments, entraînant ainsi une hausse de l'activité de ces derniers<sup>146,149,150</sup>. D'autres interactions médicamenteuses sont possibles, mais nous ne les avons pas incorporées dans ce tableau en raison d'une documentation scientifique déficiente à leur sujet ou du caractère discuté de leur portée clinique.

## **TIMBRE CONTRACEPTIF TRANSDERMIQUE**

### **INTRODUCTION**

Au Canada, le timbre transdermique a été approuvé en 2002 et est entré sur le marché en janvier 2004. Le timbre contraceptif diffuse 150 µg de norelgestromine (le principal métabolite actif du norgestimate) et 20 µg d'éthinylœstradiol quotidiennement dans la circulation générale<sup>151</sup>. Ces doses ne peuvent être comparées aux doses d'œstrogènes et de progestatif que contiennent les contraceptifs oraux combinés. L'utilisatrice doit s'appliquer un timbre par semaine pendant trois semaines consécutives et ensuite s'abstenir de le faire pendant une semaine. Le timbre peut être appliqué sur l'un des quatre sites suivants : les fesses, la partie supérieure externe du bras, la partie inférieure de l'abdomen ou la partie supérieure du torse (sauf sur les seins).

### **EFFICACITÉ**

De façon globale, les études ont indiqué que l'indice de Pearl du timbre contraceptif était de 0,7 (IC de 95 %, 0,31–1,10), dans le cas d'une utilisation parfaite, et de 0,88 (IC de 95 %, 0,44–1,33), dans le cas d'une utilisation typique<sup>138,152,153</sup>. Un sous-groupe de femmes dont le poids est supérieur à 90 kg peuvent courir un risque accru de grossesse au cours de leur utilisation du timbre contraceptif<sup>152,153</sup>. Dans le cadre d'une étude particulière, quatre des six grossesses relevées ont été constatées

chez des femmes dont le poids était d'au moins 90 kg<sup>152</sup>; dans le cadre d'une analyse groupée particulière, cinq des 15 grossesses relevées ont été constatées chez des utilisatrices de timbre dont le poids était supérieur à 90 kg<sup>153</sup>. L'efficacité contraceptive des autres moyens de contraception hormonaux (dont les CO combinés<sup>14</sup>, les implants de progestatif<sup>154</sup> et l'anneau vaginal contraceptif) peut également être affectée par le poids corporel.

### **MÉCANISME D'ACTION**

Le mécanisme d'action du timbre contraceptif est semblable à celui des CO combinés. En effet, le timbre contraceptif empêche le développement folliculaire et inhibe l'ovulation<sup>155</sup>. Parmi les autres mécanismes d'action possibles, on trouve l'accentuation de l'atrophie endométriale (ce qui entrave la réceptivité de l'endomètre à l'implantation) et l'altération de la glaire cervicale (ce qui nuit au transport des spermatozoïdes).

### **INDICATIONS**

En l'absence de contre-indications, l'utilisation du timbre contraceptif peut être envisagée par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coût. Il convient tout particulièrement aux femmes qui souhaitent utiliser un moyen de contraception moins exigeant sur le plan de l'observance.

L'utilisation de condoms est toujours recommandée aux utilisatrices de timbres contraceptifs aux fins de la protection contre les ITS et l'infection au VIH.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les contre-indications applicables au timbre contraceptif sont semblables à celles qui s'appliquent aux contraceptifs oraux combinés. Parmi celles-ci, on trouve les antécédents de thrombose veineuse, les maladies cérébrovasculaires ou coronariennes, la cardiopathie valvulaire compliquée, l'hypertension grave, le diabète (impliquant les organes récepteurs), les céphalées accompagnées de symptômes neurologiques en foyer,

**Tableau 2 Interactions médicamenteuses en ce qui concerne les contraceptifs oraux (CO)**

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

le cancer du sein connu ou soupçonné, les saignements génitaux non diagnostiqués, les adénomes ou les carcinomes hépatiques, la maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique accompagnée de fonctions hépatiques anormales, ainsi que la grossesse connue ou soupçonnée. Bien que cela ne constitue pas une contre-indication absolue, il est possible que le timbre contraceptif soit moins efficace chez les femmes dont le poids corporel est supérieur ou égal à 90 kg que chez les femmes de poids corporel inférieur<sup>153</sup>.

### **AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION**

Il a été démontré que la maîtrise du cycle permise par le timbre contraceptif était comparable à celle qui est associée aux CO combinés<sup>138,152-153</sup>. Bien que l'on estime qu'ils sont semblables à ceux des CO combinés, les avantages n'étant pas liés à la contraception propres au timbre contraceptif n'ont été évalués par aucune étude à ce jour.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

À l'exception des réactions sur le site d'application, les effets indésirables qui affectent les utilisatrices de timbres contraceptifs sont semblables à ceux que connaissent les utilisatrices de CO combinés.

#### **I. SAIGNEMENTS IRRÉGULIERS / PERTES VAGINALES LÉGÈRES**

De façon globale, chez les utilisatrices de timbres contraceptifs, l'incidence de la métrorragie et des pertes vaginales légères est semblable à celle que l'on constate chez les utilisatrices de CO combinés; toutefois, au cours des deux premiers cycles d'utilisation, les utilisatrices de timbres contraceptifs présentent des taux considérablement plus élevés de pertes vaginales légères (18,3 % chez les utilisatrices de timbres contraceptifs par comparaison avec 11,4 % chez les utilisatrices de CO combinés)<sup>138</sup>. Au cours des cycles subséquents, on n'a constaté aucune différence significative entre les utilisatrices de timbres contraceptifs et les utilisatrices de CO combinés. L'incidence de la métrorragie ou des pertes vaginales légères a tendance à connaître une baisse avec le temps<sup>138,152-153</sup>. L'utilisation du timbre contraceptif cause rarement l'aménorrhée<sup>152</sup>.

#### **2. SYMPTÔMES MAMMAIRES ET CÉPHALÉES**

Les symptômes mammaires (y compris les malaises, l'engorgement ou la douleur) et les céphalées sont les effets indésirables les plus couramment signalés par les utilisatrices de timbres contraceptifs dans le cadre des analyses groupées (22 % et 21 % des utilisatrices)<sup>156</sup>. Les symptômes mammaires sont plus courants chez les utilisatrices de timbres contraceptifs que chez les utilisatrices de CO combinés au cours des deux premiers cycles d'utilisation; toutefois, à partir du troisième cycle,

aucune différence significative n'est constatée entre les deux groupes. La plupart des symptômes mammaires signalés sont légers ou modérés (86 %) et ont tendance à connaître une baisse avec l'utilisation continue, jusqu'à atteindre 0 % des patientes à 13 mois<sup>138</sup>. Seulement 1,9 % des patientes ont abandonné le timbre contraceptif en raison de symptômes mammaires<sup>156</sup>. Les céphalées ont mené à l'abandon du timbre contraceptif chez 1,1 % des patientes à l'étude<sup>156</sup>.

### **3. RÉACTION CUTANÉE LOCALE**

Jusqu'à 20 % des patientes connaissent une réaction sur le site d'application<sup>138,152,156</sup>. La fréquence des réactions sur le site d'application n'a pas connu de hausse avec le temps<sup>138</sup>. La plupart de ces réactions sont de gravité allant de légère à modérée<sup>156</sup> et seulement 2 % des utilisatrices ont abandonné le timbre contraceptif pour cette raison<sup>138,156</sup>.

### **RISQUES**

On estime que les risques associés au timbre contraceptif sont les mêmes que ceux qui sont associés aux CO combinés.

### **MYTHES ET MALENTENDUS**

1. Le timbre contraceptif connaît des problèmes d'adhérence au cours de l'exercice, dans des conditions météo chaudes et humides, pendant la baignade ou sous la douche.

*Fait* : Le timbre contraceptif dispose d'excellentes propriétés adhésives, et ce, dans une vaste gamme de situations et de conditions climatiques (y compris la baignade, l'utilisation d'un sauna, d'une cuve à remous ou d'un tapis roulant, ainsi que l'immersion en eau froide)<sup>157</sup>. Dans le cadre d'essais cliniques, environ 1,9 % des timbres ont nécessité un remplacement en raison d'un décollement complet<sup>138,152</sup>. Avec le temps, il est possible que l'incidence du décollement des timbres connaisse une baisse, au fur et à mesure que l'utilisatrice parfait sa maîtrise de la technique d'application. Malgré le fait que les décollements soient rares, on devrait aviser les utilisatrices de timbres contraceptifs de s'assurer quotidiennement que leur timbre est bien appliqué.

2. Il est plus probable que les utilisatrices de timbres contraceptifs fassent preuve d'observance si elles sont plus âgées.

*Fait* : Dans le cadre d'une étude comparative randomisée comparant les utilisatrices de timbres contraceptifs aux utilisatrices de CO combinés, une proportion considérablement plus élevée d'utilisatrices de timbres contraceptifs présentaient une observance parfaite par comparaison avec les utilisatrices de CO combinés (88,2 % contre 77,7 %)<sup>138</sup>. Une amélioration de l'observance a été constatée chez tous les groupes d'âge par comparaison avec les CO combinés, et plus particulièrement chez les jeunes femmes (âgées de

18 à 24 ans). Le taux d'observance parfaite chez les jeunes femmes utilisant le timbre contraceptif était de 88 %, par comparaison avec les taux allant de 68 % à 74 % que l'on a constaté au sein du groupe utilisant des CO combinés.

3. En raison de son système de diffusion transdermique, le timbre contraceptif entraînera moins d'effets sur le bilan lipidique que les contraceptifs oraux combinés.

*Fait* : Une hausse des taux sériques totaux de cholestérol et de triglycérides est constatée tant chez les utilisatrices de timbres contraceptifs que chez les utilisatrices de CO combinés<sup>138,156</sup>.

4. Puisque le timbre contraceptif est un moyen de contraception hormonal, les femmes qui y ont recours connaîtront un gain de poids.

*Fait* : Dans le cadre des essais comparatifs avec placebo qui ont été menés, il ne semble pas y avoir d'association entre le timbre contraceptif et le gain pondéral<sup>158</sup>. Dans le cadre d'une analyse groupée portant sur des utilisatrices de timbres contraceptifs, on a constaté que 78,5 % des patientes conservaient leur poids de départ (en fonction d'un écart de 5 %) lorsqu'elles avaient recours au timbre contraceptif<sup>156</sup>.

## **INSTAURATION DU TRAITEMENT**

Une « instauration dès le premier jour », c.-à-d. l'application d'un timbre dès le premier jour des menstruations, est recommandée. Ce jour de la semaine deviendra alors le « jour de remplacement du timbre ». Si le timbre est appliqué après le premier jour des menstruations, un moyen de contraception d'appoint devrait être utilisé pendant une semaine. Un nouveau timbre est appliqué à chaque semaine pendant trois semaines (y compris la semaine au cours de laquelle l'utilisation du timbre contraceptif a été instaurée); aucun timbre n'est appliqué au cours de la quatrième semaine du cycle. Une hémorragie de privation est habituellement constatée au cours de cette dernière. Il est recommandé de toujours appliquer le timbre contraceptif au cours du même jour de la semaine (p. ex. tous les lundis).

Le timbre contraceptif doit être appliqué sur une surface cutanée propre, sèche, saine et intacte. Le timbre peut être appliqué sur l'un des quatre sites suivants : les fesses, la partie supérieure externe du bras, la partie inférieure de l'abdomen ou la partie supérieure du torse (sauf directement sur les seins). Ces quatre sites sont équivalents sur le plan thérapeutique<sup>159</sup>. On devrait aviser les utilisatrices de timbres contraceptifs de s'assurer quotidiennement que leur timbre est bien appliqué.

Une consultation de suivi doit être prévue afin de procéder à l'évaluation de la satisfaction de l'utilisatrice, de discuter de tout effet indésirable, de s'assurer que le timbre est utilisé correctement et de répondre aux questions. Si cela est indiqué, un examen pelvien peut être effectué au cours de la consultation de suivi.

## **PASSAGE DES CO COMBINÉS AU TIMBRE CONTRACEPTIF**

Le timbre contraceptif devrait être appliqué le premier jour au cours duquel apparaît l'hémorragie de privation. Sinon, un moyen de contraception d'appoint devrait être utilisé pendant sept jours. Si plus de cinq jours se sont écoulés depuis l'administration de la dernière pilule contenant des hormones, un moyen de contraception d'appoint devrait être utilisé pendant les sept premiers jours d'utilisation du timbre contraceptif.

Il est également possible d'appliquer le timbre contraceptif le jour suivant l'administration de la dernière pilule contenant des hormones. Dans un tel cas, il n'y a aucun intervalle sans hormone. Aucun moyen de contraception d'appoint n'est alors requis et la patiente n'aura pas ses règles au cours du mois en question.

## **PASSAGE DE L'ACÉTATE DE MÉDROXYPROGESTÉRONNE-RETARD (AMPR) AU TIMBRE CONTRACEPTIF**

Le premier timbre contraceptif devrait être appliqué le jour au cours duquel l'injection d'AMPR suivante était prévue. Dans un tel cas, aucun moyen de contraception d'appoint n'est requis.

## **INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ**

### **1. DÉCOLLEMENT PARTIEL OU COMPLET DU TIMBRE**

Si le timbre se décolle partiellement ou complètement pendant moins de 24 heures, l'utilisatrice devrait tenter de le recoller. Si cela s'avère impossible, un nouveau timbre devrait être appliqué, sans procéder au report du jour de remplacement du timbre déjà établi. Si le timbre se décolle partiellement ou complètement pendant plus de 24 heures ou une période impossible à déterminer, un nouveau timbre devrait être appliqué et un nouveau cycle devrait être entamé. Un moyen de contraception d'appoint devrait alors être utilisé pendant une semaine.

### **2. OUBLI DE L'APPLICATION, DU REMPLACEMENT OU DU RETRAIT D'UN TIMBRE**

Si l'utilisatrice oublie d'appliquer un timbre au cours de la première semaine du cycle, elle devrait en appliquer un dès qu'elle s'en aperçoit. L'utilisation d'un moyen de contraception d'appoint pendant une semaine est recommandée. L'utilisatrice dispose alors d'une nouvelle journée de remplacement du timbre; toutefois, elle peut, si elle le préfère, conserver la même journée de remplacement du timbre.

Si l'utilisatrice oublie de remplacer son timbre au cours de la deuxième ou de la troisième semaine du cycle, la marche à suivre recommandée est tributaire de l'importance du retard en question. Le timbre contraceptif peut maintenir les concentrations hormonales sériques cibles pendant neuf jours d'utilisation complets<sup>160</sup>. Pour cette raison, si le retard de

L'utilisatrice est inférieur à 48 heures, celle-ci devrait immédiatement remplacer son timbre; aucun moyen de contraception d'appoint ne sera alors requis et le jour de remplacement du timbre déjà établi ne doit pas être modifié. Toutefois, si le retard de l'utilisatrice est supérieur à 48 heures, un nouveau cycle de quatre semaines devrait être immédiatement entamé par l'application d'un nouveau timbre. L'utilisatrice disposera alors d'un nouveau jour de remplacement du timbre et devra avoir recours à un moyen de contraception d'appoint pendant une semaine.

Si l'utilisatrice oublie de retirer son timbre au cours de la quatrième semaine du cycle, elle devrait le faire dès qu'elle s'en aperçoit. Le timbre suivant doit alors être appliqué au cours du jour de remplacement du timbre déjà établi. Le recours à un moyen de contraception d'appoint n'est pas requis si l'intervalle sans timbre est inférieur à sept jours. Cet intervalle ne devrait jamais dépasser sept jours.

### **3. MODIFICATION DU JOUR DE REMPLACEMENT DU TIMBRE**

Pour modifier son jour de remplacement du timbre, l'utilisatrice doit, pendant la semaine sans timbre (quatrième semaine du cycle en cours), appliquer le premier timbre du cycle suivant au cours de la journée souhaitée. L'intervalle sans timbre ne doit pas dépasser sept jours.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Diverses études pharmacocinétiques n'ont révélé aucune interaction significative entre la tétracycline et le timbre contraceptif<sup>51</sup>. Les autres interactions médicamenteuses potentielles n'ont pas fait l'objet d'études particulières; ainsi, à l'heure actuelle, on présume que les interactions médicamenteuses signalées en relation avec les CO combinés sont également applicables au timbre contraceptif.

## **ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF**

### **INTRODUCTION**

L'anneau vaginal contraceptif (NuvaRing) a été approuvé par la *US Food and Drug Administration* (FDA) en 2001 et lancé sur le marché américain en 2003. Au Canada, ce moyen de contraception a été déposé auprès des autorités de réglementation aux fins d'une approbation. Il s'agit d'un anneau flexible, pratiquement transparent, dont le diamètre extérieur est de 54 mm et le diamètre transversal, de 4 mm. L'anneau diffuse un taux constant de 15 µg d'éthinylestradiol et de 0,120 mg d'étonogestrel (un progestatif) par jour<sup>161</sup>. L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel. Chaque anneau est utilisé pendant un cycle et est ensuite retiré. Par « cycle », on entend trois semaines d'utilisation continue d'un anneau, suivies d'un intervalle sans anneau d'une durée d'une semaine.

## **EFFICACITÉ**

Sur plusieurs milliers de cycles d'utilisation, l'indice de Pearl de l'anneau vaginal (en utilisation parfaite) se situe entre 0,4 et 0,77<sup>162,163</sup>. L'indice de Pearl global, quant à lui, se situe entre 0,65 et 1,18<sup>162,163</sup>. Puisque l'observance peut affecter l'efficacité en matière de contraception, des études se sont affairées à en calculer les taux. Une observance parfaite a été constatée chez 85,6 % à 91 % des utilisatrices d'anneaux contraceptifs<sup>162,163</sup>.

## **MÉCANISME D'ACTION**

Le mécanisme d'action de l'anneau vaginal contraceptif est semblable à celui des CO combinés. En effet, il empêche le développement folliculaire et inhibe l'ovulation<sup>164,165</sup>. Parmi les autres mécanismes d'action possibles, on trouve l'accentuation de l'atrophie endométriale (ce qui entrave la réceptivité de l'endomètre à l'implantation) et l'altération de la glaire cervicale (ce qui nuit au transport des spermatozoïdes)<sup>166</sup>.

## **INDICATIONS**

En l'absence de contre-indications, l'utilisation de l'anneau vaginal contraceptif peut être envisagée par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coût. Il convient tout particulièrement aux femmes qui souhaitent utiliser un moyen de contraception ne nécessitant pas une attention quotidienne.

L'utilisation de condoms est toujours recommandée aux utilisatrices d'anneaux vaginaux contraceptifs aux fins de la protection contre les ITS et l'infection au VIH.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Les contre-indications applicables à l'anneau vaginal sont semblables à celles qui s'appliquent aux contraceptifs oraux combinés. Parmi celles-ci, on trouve la grossesse connue ou soupçonnée, les antécédents de thrombo-embolie veineuse, les maladies cérébrovasculaires ou coronariennes, la cardiopathie valvulaire compliquée, l'hypertension grave, le diabète (impliquant les organes récepteurs), les céphalées accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, le cancer (connu ou soupçonné) du sein, de l'endomètre ou du col utérin, les saignements vaginaux inexplicables, ainsi que les réactions allergiques à l'un ou l'autre des composants de l'anneau.

Parmi les contre-indications relatives, on trouve le prolapsus utéro-vaginal ou la sténose vaginale si la rétention de l'anneau s'en trouve affectée.

## **AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION**

Bien que l'on estime qu'ils sont semblables à ceux des CO combinés, les avantages n'étant pas liés à la contraception propres

à l'anneau vaginal contraceptif n'ont pas encore fait l'objet d'études particulières.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables associés à l'anneau vaginal sont semblables à ceux que l'on constate pour les CO combinés; toutefois, certains de ces effets sont de toute évidence propres à l'anneau vaginal.

### **1. SAIGNEMENTS IRRÉGULIERS**

Les saignements irréguliers surviennent dans jusqu'à 6,4 % des cycles et consistent habituellement en des pertes vaginales légères<sup>162</sup>. Contrairement à d'autres moyens de contraception, la fréquence des saignements irréguliers ne semblent pas être considérablement accrue au cours des premiers cycles d'utilisation de l'anneau vaginal. Par comparaison avec les CO combinés, l'anneau vaginal entraîne considérablement moins d'épisodes de saignements irréguliers, plus particulièrement en ce qui concerne le premier cycle d'utilisation<sup>167</sup>. Une hémorragie de privation survient dans la plupart des cycles<sup>162</sup>.

### **2. EFFETS INDÉSIRABLES DE NATURE HORMONALE**

Les céphalées (11,8 %), la nausée (4,5 %) et la sensibilité des seins (2,8 %) sont les effets indésirables de nature hormonale les plus couramment signalés par les utilisatrices d'anneaux vaginaux<sup>162</sup>.

### **3. SYMPTÔMES VAGINAUX**

La vaginite est l'effet indésirable local le plus couramment signalé. Il survient, en effet, chez 13,7 % des utilisatrices, bien que l'on estime que seulement 5,3 % des cas sont attribuables au traitement<sup>162</sup>. La leucorrhée attribuable au traitement survient chez environ 5 % des femmes<sup>162</sup>. Bien qu'il soit possible que les femmes ou leurs partenaires ressentent la présence du dispositif, seulement de 1 % à 2,5 % des utilisatrices abandonnent l'anneau vaginal en raison d'une sensation de corps étranger, de troubles liés au coït ou de problèmes d'expulsion. Les symptômes vaginaux d'écoulement et d'irritation ont mené à l'abandon de l'anneau chez environ de 1 % à 2 % des femmes<sup>162</sup>.

## **RISQUES**

On estime que les risques liés à l'anneau vaginal sont les mêmes que ceux que l'on constate pour les contraceptifs oraux<sup>162</sup>.

## **INSTAURATION DU TRAITEMENT**

L'anneau s'insère dans le vagin. Le premier cycle d'utilisation de l'anneau débute entre le premier et le cinquième jour du cycle menstruel. L'anneau doit demeurer dans le vagin pendant trois semaines et ensuite être retiré pendant une semaine. Une hémorragie de privation survient habituellement au cours de l'intervalle sans anneau<sup>163</sup>. Cet intervalle ne doit pas être supérieur à sept

jours. Dans le cas d'un passage des CO combinés à l'anneau vaginal, ce dernier doit être inséré au plus tard sept jours après l'administration du dernier comprimé de CO. Dans le cas d'un passage des pilules de progestatif seul à l'anneau vaginal, ce dernier doit être inséré au plus tard sept jours après l'administration de la dernière pilule. Dans le cas d'un passage d'un moyen de contraception par injection à l'anneau vaginal, ce dernier doit être inséré au cours de la journée où l'injection suivante est prévue.

## **INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ**

Si l'anneau est expulsé et demeure à l'extérieur du vagin pendant moins de trois heures, l'utilisatrice doit le rincer à l'eau tiède et le réinsérer. Un moyen de contraception d'appoint n'est pas requis. Si l'anneau est perdu, un nouvel anneau doit être inséré. Si l'anneau demeure à l'extérieur du vagin pendant plus de trois heures, un moyen de contraception d'appoint doit être utilisé pendant sept jours.

Même si l'anneau demeure dans le vagin pendant plus de trois semaines (mais pendant toutefois moins de quatre semaines au total), il conserve son efficacité en matière de prévention de la grossesse<sup>161</sup>. Cependant, après trois semaines d'utilisation, l'anneau doit être retiré et, à la suite d'un intervalle d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau doit être inséré. Par contre, si l'anneau demeure dans le vagin pendant plus de quatre semaines, il est possible qu'il n'offre plus une protection adéquate contre la grossesse. Il faut alors songer au recours à un moyen de contraception d'urgence, le cas échéant, et utiliser un moyen de contraception d'appoint jusqu'à ce qu'un nouvel anneau ait été inséré dans le vagin pendant au moins sept jours.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Dans le cadre d'une étude particulière, il n'a pas été établi que l'utilisation d'un spermicide vaginal entraînait des effets à court ou à long terme quant à l'efficacité de l'anneau vaginal<sup>168</sup>. Il n'a pas été établi que le miconazole administré par voie vaginale entraînait un effet significatif sur les concentrations sériques d'éthinylœstradiol ou d'étonogestrel<sup>168</sup>. Pour plus de renseignements au sujet des spermicides, veuillez consulter le chapitre 8. Jusqu'à ce que d'autres recherches soient menées, on présume que les interactions médicamenteuses signalées en relation avec les CO combinés sont également applicables à l'anneau vaginal contraceptif.

## **CONTRACEPTIF INJECTABLE COMBINÉ**

Aux États-Unis, un contraceptif injectable mensuel composé de 5 mg de cypionate d'oestradiol et de 25 mg d'acétate de médroxyprogestérone (Lunelle) a été approuvé par la FDA en octobre 2000. En janvier 2004, ce produit n'avait toujours pas été déposé auprès des autorités canadiennes aux fins de

l'approbation. Il est administré par injection intramusculaire, en s'assurant que l'intervalle entre les injections ne dépasse pas 33 jours. Dans le cadre d'une étude portant sur 782 américaines suivies pendant un an, aucune grossesse n'a été constatée<sup>169</sup>. Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation<sup>170</sup>. Il dispose des mêmes indications et contre-indications que les contraceptifs oraux combinés. Ce moyen de contraception devrait être envisagé par les femmes qui ont de la difficulté à se rappeler de prendre une pilule chaque jour, qui souhaitent obtenir des saignements mensuels prévisibles ou qui présentent des troubles d'absorption entérique (p. ex. maladie intestinale inflammatoire).

Par comparaison avec l'AMPR, le contraceptif injectable combiné mensuel nécessite des injections plus fréquentes (tous les  $28 \pm 5$  jours), et entraîne un retour plus rapide de l'ovulation. Le premier cycle ovulatoire normal survient de 63 à 112 jours à la suite de la dernière injection, après une utilisation du produit Lunelle d'une durée de trois mois<sup>170</sup>. Les saignements vaginaux associés à ce mode de contraception sont attribuables aux symptômes de privation en œstrogènes, lesquels surviennent habituellement trois semaines (22<sup>e</sup> jour) après l'injection<sup>171</sup>.

Par comparaison avec les CO combinés, le contraceptif injectable combiné mensuel présente une métrorragie moindre<sup>171</sup>, une plus grande incidence de l'aménorrhée (14,6 % durant au moins un cycle sur un an, par comparaison avec 3,3 % chez les utilisatrices de CO combinés [ $p \leq 0,01$ ])<sup>171</sup>, une meilleure inhibition de l'activité folliculaire ovarienne qu'une pilule de 20 µg d'éthinylœstradiol<sup>172</sup>, ainsi qu'un gain pondéral d'environ quatre livres sur un an<sup>173</sup>.

## DÉCLARATIONS SOMMAIRES

1. À ce jour, aucune préparation de contraceptifs oraux (CO) combinés à faible dose ne s'est démarquée des autres, sans équivoque, par sa supériorité clinique. Ainsi, les préférences de l'utilisatrice et les réactions individuelles constituent toujours les fondements du choix d'une préparation particulière. (Niveau 1)
2. Le recours à des préparations de CO combinés monophasiques de façon continue pendant plusieurs cycles, sans interruption périodique, constitue une approche raisonnable pour la prise en charge de la dysménorrhée grave, de la ménorragie et de la migraine menstruelle, ou dans les cas où l'on souhaite ou l'on doit reporter l'hémorragie de privation. (Niveau 1, niveau II-2)
3. Le recours aux CO combinés entraîne une réduction du risque de présenter un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre, sans entraîner une hausse du risque global de présenter un cancer du sein. (Niveau II-2)
4. Le recours à des CO combinés à faible dose entraîne une hausse du risque de thrombo-embolie veineuse de l'ordre du triple ou du quadruple. Puisque la TEV est plutôt rare chez les femmes en âge de procréer, cette hausse du risque n'a qu'une importance clinique minimale chez les femmes qui ne présentent aucun autre facteur de risque en ce qui concerne la TEV. (Niveau II-2)
5. Les différences potentielles quant aux risques de TEV ou d'infarctus du myocarde, attribuables aux diverses préparations de CO combinés, ne justifient pas actuellement le recours à des pratiques de prescription différentielle.

### Nouveaux contraceptifs oraux en voie d'être lancés

#### Cyclessa (Organon)

Cyclessa (désogestrel / éthinylœstradiol) est un contraceptif oral triphasique contenant 25 microgrammes d'œstrogènes (éthinylœstradiol).

Cyclessa prévient la grossesse en inhibant l'ovulation. Ce produit est conçu pour réduire l'exposition globale aux hormones, tout en maintenant l'efficacité en matière de contraception. Cyclessa consiste en 25 µg d'œstrogènes par jour pendant 21 jours. La dose quotidienne de progestatif est de 100 µg de désogestrel au cours des jours 1 à 7, de 125 µg au cours des jours 8 à 14 et de 150 µg au cours des jours 15 à 21. Le schéma posologique de Cyclessa permet une réduction de l'exposition aux hormones (œstrogènes et progestatif) au cours de la durée de traitement de 21 jours. Les sept derniers jours du cycle consistent en des pilules placebo.

#### Mircette (Organon)

Mircette est un contraceptif oral combiné dont l'administration s'étale sur 28 jours et qui compte un schéma posologique hors du commun : 20 µg d'éthinylœstradiol et 150 µg de désogestrel pendant 21 jours, suivi de deux jours de comprimés placebo et de cinq jours de comprimés à faible dose d'œstrogènes (à peine 10 µg d'éthinylœstradiol). Ce moyen de contraception ne compte donc qu'un court intervalle sans hormones de deux jours, plutôt que les sept jours habituellement prévus par la plupart des autres types de CO combinés.

Mircette est offert sur le marché américain depuis juillet 1998 et fait présentement l'objet d'un examen de la part de Santé Canada.

#### Yasmin (Berlex Canada)

Yasmin est un CO combiné monophasique qui comprend un nouveau type de progestatif. Chaque comprimé contient 3 mg de drospirénone (DRSP) et 30 µg d'éthinylœstradiol. La drospirénone appartient à une toute nouvelle classe de progestatifs. Il s'agit d'un analogue de la spironolactone. Elle compte une activité antiminéralocorticoïde qui peut contribuer à supprimer la rétention aqueuse attribuable aux œstrogènes. Ce produit a été lancé dans plusieurs grands pays, dont les É.-U. L'Allemagne a été le premier pays à lancer Yasmin sur le marché en novembre 2000. Santé Canada procède actuellement à l'examen de Yasmin.

(Niveau III)

6. Bien que l'examen pelvien soit une partie importante des soins gynécologiques de dépistage, il ne constitue pas un prérequis pour l'offre d'un moyen de contraception hormonal ou d'urgence. (Niveau III)

## RECOMMANDATIONS

1. Une vaste gamme de contraceptifs hormonaux devrait être offerte, de façon à ce que chaque femme puisse bénéficier de la préparation convenant le mieux à ses besoins. (Catégorie C)
2. Les utilisatrices de contraceptifs oraux doivent être avisées que le recours à des antibiotiques (exception faite de la griséofulvine et de la rifampicine) ne semble pas affecter l'efficacité des CO combinés. (Catégorie B)

## RÉFÉRENCES

1. Wilkins K, Johansen H, Beaudet MP, Neutel CI. « Oral contraceptive use », *Rapports sur la santé*, Statistique Canada, vol. 11, n° 4, 2000, p. 25-37.
2. Fisher W, Boroditsky R, Morris B. « The 2002 Canadian Contraception Study », *J Obstet Gynaecol Can*, 2003. (sous presse)
3. Upton GC. « The phasic approach to oral contraception: the triphasic concept and its application », *Int J Fertil*, vol. 28, 1983, p. 121-40.
4. Fotherby K. « Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraceptives and hormone replacement therapy », *Contraception*, vol. 54, 1996, p. 59-69.
5. Dickey RP. *Managing contraceptive pill patients*, 8<sup>e</sup> éd., Dallas, Emis Medical Publishers, 1994.
6. Weems Chihal HL, Pepler RD, Dickey RP. « Estrogen potency of oral contraceptive pills », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 121, 2003, p. 75-83.
7. Kuhl H. « Comparative pharmacology of newer progestins », *Drugs*, vol. 51, 1996, p. 188-215.
8. Fotherby K, Caldwell AD. « New progestins in oral contraception », *Contraception*, vol. 49, 1994, p. 1-32.
9. Organisation mondiale de la santé. *Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use*, 2<sup>e</sup> éd., Genève, OMS, 2001.
10. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Guest F et coll. *Contraceptive Technology*, 17<sup>e</sup> éd., New York, Ardent Media Inc, 1998.
11. Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. « Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth », *Fam Plann Perspect*, vol. 31, 1999, p. 56-63.
12. Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, Canamar R. « Measuring compliance among oral contraceptive users », *Fam Plann Perspec*, vol. 8, n° 4, 1996, p. 154-8.
13. Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. « Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation », *Fam Plann Perspect*, vol. 30, n° 2, 1998, p. 89-92.
14. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. « Body weight and risk of oral contraceptive failure », *Obstet Gynecol*, vol. 99, n° 5, 2002, p. 820-7.
15. Vessey M. « Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 27, n° 2, 2001, p. 90-1.
16. Diczfalusy E. « Probable mode of action of oral contraceptives », *Res Steroids*, vol. 2, 1966, p. 389-92.
17. Mitra PK, Roychadhuri J. « Effect of oral contraceptives on the ultrastructure of the endometrium », *J Gynaecol Endocrinol*, vol. 3, n° 1-4, 1987, p. 13-5.
18. Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G. « A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity », *Contraception*, vol. 56, n° 1, 1997, p. 23-30.
19. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. « The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status », *Contraception*, vol. 46, n° 4, 1992, p. 327-34.
20. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. « Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Methodology Review) », dans : *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, numéro 4, 2003.
21. Berenson AB, Radecki C, Grady JJ et coll. « A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density », *Obstet Gynecol*, vol. 98, n° 4, 2001, p. 576-82.
22. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. « Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health », *Obstet Gynecol*, vol. 95, n° 5, 2000, p. 736-44.
23. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggini L, Fioretti P. « Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism », *Obstet Gynecol*, vol. 83, n° 3, 1994, p. 392-6.
24. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. « Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use », *Am J Public Health*, vol. 83, 1993, p. 100-2.
25. Hendrix SL, Alexander NJ. « Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive », *Contraception*, vol. 66, n° 6, 2002, p. 393-9.
26. Milsom I, Sundell G, Andersch B. « The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea », *Contraception*, vol. 42, n° 5, 1990, p. 497-506.
27. Sundell G, Milsom I, Andersch B. « Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 588-94.
28. Casper RF, Dodin S, Reid RL. « The effect of 20mcg ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women », *Menopause*, vol. 4, 1997, p. 139-47.
29. Shargril AA. « Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study », *Int J Fertility*, vol. 30, n° 15, 1985, p. 18-28.
30. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrisen ME, Jones TM, Jorizzo JL. « Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial », *Obstet Gynecol*, vol. 89, n° 4, 1997, p. 615-22.
31. Lemay A, Poulin Y. « Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, n° 7, 2002, p. 559-67.
32. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. « A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment », *Fertil Steril*, vol. 76, n° 3, 2001, p. 461-8.
33. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Leibold M, Swinyer LJ. « Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris », *J Am Acad Dermatol*, vol. 37, n° 5 (partie 1), 1997, p. 746-54.
34. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. « Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne », *Contraception*, vol. 60, n° 5, 1999, p. 255-62.
35. Mango D, Ricci S, Manna P et coll. « Clinical and hormonal effects of ethinyl estradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris », *Contraception*, vol. 53, 1996, p. 163-70.
36. Carlborg L. « Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne: results of a multicenter study », *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, vol. 134, 1986, p. 29-32.
37. Dewis D, Petsos M, Anderson DC. « The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl estradiol », *Clin Endocrinol*, vol. 22, 1985, p. 29-36.
38. Centers for Disease Control and Prevention. « Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and

- Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development », *JAMA*, vol. 257, n° 6, 1983, p. 796-800.
39. Collins JA, Schlesselman JJ. « Perimenopausal use of reproductive hormones effects on breast and endometrial cancer », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 29, n° 3, 2002, p. 511-25.
  40. Schlesselman JJ. « Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 1851-63.
  41. Schlesselman JJ. « Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States », *Obstet Gynecol*, vol. 85, n° 5, 1995, p. 793-801.
  42. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potischman N, Kurman RJ, Berman ML et coll. « Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas », *Mod Pathol*, vol. 10, 1997, p. 963-8.
  43. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A et coll. « Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk », *Int J Cancer*, vol. 102, n° 3, 2002, p. 262-5.
  44. Gross TP, Schlesselman JJ. « The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 83, n° 3, 2003, p. 419-24.
  45. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. « A quantitative assessment of oral contraceptive use and ovarian cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 80, 1992, p. 708-14.
  46. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R et coll. « Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions », *Am J Epidemiol*, vol. 52, n° 3, 2000, p. 233-41.
  47. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. « Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, n° 1, 2003, p. 8-14.
  48. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et coll. « Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer », *N Engl J Med*, vol. 339, n° 7, 1998, p. 424-8.
  49. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. « Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives », *BMJ*, vol. 293, n° 6543, 1986, p. 359-62.
  50. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. « Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 106, 1999, p. 857-60.
  51. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. « Oral contraceptive type and functional ovarian cysts », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 166, 1992, p. 956-61.
  52. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. « Risk factors for benign breast disease », *Am J Epidemiol*, vol. 113, 1981, p. 203-14.
  53. Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens C et coll. « A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 6, 1997, p. 1-5.
  54. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E et coll. « Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer », *Epidemiology*, vol. 9, 1998, p. 295-300.
  55. Franceschi S, La Vecchia C. « Oral contraceptives and colorectal tumors: a review of epidemiologic studies », *Contraception*, vol. 58, 1998, p. 335-43.
  56. Cates VV, Washington AE, Peterson HB. « The pill, chlamydia and PID », *Fam Plann Perspect*, vol. 17, n° 4, 1985, p. 175-6.
  57. Panser La, Phipps WVR. « Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease », *Contraception*, vol. 43, n° 1, 1991, p. 91-9.
  58. Walker A, Bancroft J. « Relationship between premenstrual symptoms and oral contraceptive use: a controlled study », *Psychosom Med*, vol. 52, 1990, p. 86-96.
  59. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. « Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 µg and 35 µg estrogen preparations », *Contraception*, vol. 60, n° 6, 1999, p. 321-9.
  60. Rosenberg MJ, Vaughn MS. « Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, n° 3, 1998, p. 577-82.
  61. The ESHRE Capri Workshop Group. « Continuation rates for oral contraceptives and hormone replacement therapy », *Hum Reprod*, vol. 15, n° 8, 2000, p. 1865-71.
  62. Thorneycroft I. « Cycle control with oral contraceptives: a review of the literature », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, n° 2 (partie 2), 1999, p. 280-7.
  63. Casper RF, Powell AM. « Evaluation and therapy of breakthrough bleeding in women using a triphasic oral contraceptive », *Fertil Steril*, vol. 55, 1991, p. 292-6.
  64. Saleh WA, Burkman RT, Zacur HA, Kimball AW, Kwiterovich P, Bell WK. « A randomized trial of three oral contraceptives: comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 168, n° 6 (partie 1), 1993, p. 1745-7.
  65. Ansbacher R. « Low-dose oral contraceptives: health consequences of discontinuation », *Contraception*, vol. 62, n° 6, 2000, p. 285-8.
  66. Clark LR. « Will the pill make me sterile? addressing reproductive health concerns and strategies to improve adherence to hormonal contraceptive regimens in adolescent girls », *J Ped Adolesc Gynecol*, vol. 14, n° 4, 2001, p. 153-62.
  67. Borgelt-Hansen L. « Oral contraceptives: an update on health benefits and risks », *J Am Pharm Assoc*, vol. 41, 2001, p. 875-86.
  68. Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, Gerlinger C, Strowitzki T. « Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study », *Contraception*, vol. 60, n° 5, 1999, p. 269-74.
  69. Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, Lemgruber M, de Andrade RP et coll. « Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 3, n° 3, 1998, p. 113-20.
  70. Archer DF, Maheux R, Delconte A, O'Brien FB. « Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse) », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, 1999, p. 39-44.
  71. Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, Di Lieto A, Montoneri C, Zarbo G et coll. « Comparative study on the acceptability of two modern monophasic oral contraceptive preparations: 30 microgram ethinyl estradiol combined with 150 microgram desogestrel or 75 microgram gestodene », *Adv Contracept*, vol. 15, n° 3, 1999, p. 191-200.
  72. Fisher WA, Boroditsky R, Bridges ML. « The 1998 Canadian Contraception Study », *Can J Human Sexuality*, vol. 8, n° 3, 1999, p. 161-216.
  73. Redmond G, Godwin AJ, Olson VV, Lippman JS. « Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence », *Contraception*, vol. 60, n° 2, 1999, p. 81-5.
  74. Coney P, Washenik K, Langley RGB, DiGiovanna JJ, Harrison DD. « Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials », *Contraception*, vol. 63, n° 6, 2001, p. 297-302.
  75. Gupta S. « Weight gain on the combined pill: is it real? », *Hum Reprod Update*, vol. 6, n° 5, 2000, p. 427-31.
  76. Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt VV. « Multi-center, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol/100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinylestradiol/500 microg norethisterone », *Contraception*, vol. 64, n° 1, 2001, p. 3-10.
  77. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN et coll. « Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis », *N Engl J Med*, vol. 344, n° 20, 2001, p. 1527-35.
  78. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. « Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study », *Contraception*, vol. 65, n° 3, 2002, p. 187-96.
  79. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. « Oral contraceptives and venous thromboembolism: a case-control study », *Contraception*, vol. 57, n° 5, 1998, p. 291-301.
  80. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. « Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease: an international perspective », *Contraception*,

- vol. 57, n° 3, 1998, p. 211-30.
81. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study », *Lancet*, vol. 349, n° 9060, 1997, p. 1202-9.
  82. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM et coll. « Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies », *Circulation*, vol. 98, n° 11, 1998, p. 1058-63.
  83. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr, Klatsky AL et coll. « Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives », *Obstet Gynecol*, vol. 88, n° 6, 1996, p. 939-44.
  84. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. « Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction », *Arch Intern Med*, vol. 161, n° 8, 2001, p. 1065-70.
  85. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C et coll. « Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study », *BMJ*, vol. 318, n° 7198, 1999, p. 1579-83.
  86. Poulter NR. « Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception », *Lancet*, vol. 348, n° 9026, 1996, p. 498-505.
  87. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WVT Jr, Sidney S, Raghunathan TE et coll. « Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies », *Stroke*, vol. 29, n° 11, 1998, p. 2277-84.
  88. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S. « Stroke in users of low-dose oral contraceptives », *N Engl J Med*, vol. 335, n° 1, 1996, p. 8-15.
  89. Lidegaard O, Kreiner S. « Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study », *Contraception*, vol. 65, n° 3, 2002, p. 197-205.
  90. Lidegaard O. « Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study », *BMJ*, vol. 306, n° 6883, 1993, p. 956-63.
  91. Heinemann LA, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I et coll. « Thromboembolic stroke in young women: a European case-control study on oral contraceptives », *Contraception*, vol. 57, n° 1, 1998, p. 29-37.
  92. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y et coll. « A. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke », *Stroke*, vol. 33, n° 5, 2002, p. 1202-8.
  93. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et coll. « Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association », *Stroke*, vol. 32, n° 1, 2001, p. 280-99.
  94. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. « Contraception for women in selected circumstances », *Obstet Gynecol*, vol. 99, n° 6, 2002, p. 1100-12.
  95. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. « Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 284, n° 1, 2000, p. 72-8.
  96. Bennion LJ, Ginsberg RL, Gernick MB, Bennett PH. « Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women », *N Engl J Med*, vol. 294, n° 4, 1976, p. 189-92.
  97. « Benign gallbladder disease: newer data suggest little or no excess risk with oral contraceptive use », *Contracept Rep*, vol. 8, n° 5, 1997, p. 9-11.
  98. Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. « A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors », *Obstet Gynecol*, vol. 84, n° 2, 1994, p. 207-14.
  99. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. « Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 315, n° 7, 1986, p. 405-11.
  100. 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 women without breast cancer from 54 epidemiological studies », *Lancet*, vol. 347, n° 9017, 1996, p. 1713-27.
  101. Bryant HE, Brasher PM. « Risks and probabilities of breast cancer: short-term versus lifetime probabilities », *CMAJ*, vol. 250, n° 2, 1994, p. 211-6.
  102. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et coll. « Oral contraceptives and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 346, n° 26, 2002, p. 2025-32.
  103. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P et coll. « Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, n° 23, 2002, p. 1773-9.
  104. Ursin G, Henderson BE, Haile RW et coll. « Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? », *Cancer Res*, vol. 57, n° 17, 1997, p. 3678-81.
  105. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. « Oral contraceptives and risk of familial breast cancer », *Cancer Detect Prev*, vol. 26, n° 1, 2002, p. 23-7.
  106. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et coll. International Agency for Research on Cancer: Multicentric Cervical Cancer Study Group. « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study », *Lancet*, vol. 359, n° 9312, 2002, p. 1085-92.
  107. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et coll. « Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review », *Lancet*, vol. 361, n° 9364, 2003, p. 1159-67.
  108. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. « Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection », *CMAJ*, vol. 164, 2001, p. 1017-25.
  109. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG et coll. « A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, n° 18, 2002, p. 1406-14.
  110. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. « Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk », *Int J Cancer*, vol. 95, n° 6, 2001, p. 370-4.
  111. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et coll. « Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation », *N Engl J Med*, vol. 345, n° 4, 2001, p. 235-40.
  112. Shulman LP. « Oral contraceptives: risks », *Obstet Gynecol Clin N Am*, vol. 27, n° 4, 2000, p. 695-704.
  113. Hatcher RA, Guillebaud MA. « The pill: combined oral contraceptives », dans : Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates Jr. W, Stewart GK, Guest F, éditeurs. *Contraceptive technology*, New York, Ardent Media, 1998. p. 405-66.
  114. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, éditeurs. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 6<sup>e</sup> éd., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
  115. van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JH. « Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone », *Contraception*, vol. 41, 1990, p. 345-52.
  116. Lara-Torre E, Schroeder B. « Adolescent compliance and side effects with Quick Start initiation of oral contraceptive pills », *Contraception*, vol. 66, n° 2, 2002, p. 81-5.
  117. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, Cushman LF, Tiezzi L, Murphy PA. « Quick Start: a novel oral contraceptive initiation method », *Contraception*, vol. 66, n° 3, 2002, p. 141-5.
  118. Westhoff C, Morroni C, Kerns J, Murphy PA. « Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation: a randomized, controlled trial », *Fertil Steril*, vol. 79, n° 2, 2003, p. 322-9.
  119. Loudon N, Foxwell M, Potts D, Guild A, Short R. « Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen », *BMJ*, vol. 2, n° 6085, 1977, p. 487-90.
  120. Sulak P, Kuehl T, Ortiz M, Shull B. « Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormonal withdraw symptoms », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 1142-9.

121. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. « Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis », *Fertil Steril*, vol. 77, n° 1, 2002, p. 52-61.
122. Falsetti L, Galbignani E. « Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome », *Contraception*, vol. 42, n° 6, 1990, p. 611-9.
123. Grimes D. The safety of oral contraceptives: epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6 Pt 2):1950-4.
124. Miller L, Hughes JP. « Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial », *Obstet Gynecol*, vol. 101, n° 4, 2003, p. 653-61.
125. Anderson FD, Hait H. « A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive », *Contraception*, vol. 68, n° 2, 2003, p. 89-96.
126. Rutter W, Knight C, Vizzard J, Mira M, Abraham S. « Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill », *Med J Aust*, vol. 149, n° 8, 1988, p. 417-9.
127. den Tonkelaar, Odden B. « Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use », *Contraception*, vol. 59, n° 6, 1999, p. 357-62.
128. Cachimaniou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenstrom U, Olsson SE, Sikstrom B. « Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive », *Contraception*, vol. 48, n° 3, 1993, p. 205-16.
129. Hamerlynck J, Vollebregt J, Doombos C, Muntendam P. « Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives », *Contraception*, vol. 35, n° 3, 1987, p. 199-205.
130. Ziaei S, Rajaei L, Faghihzadeh S, Lamyian M. « Comparative study and evaluation of side effects of low-dose contraceptive pills administered by the oral and vaginal route », *Contraception*, vol. 65, n° 5, 2002, p. 329-31.
131. Coutinho EM, Mascarenhas I, de Acosta OM, Flores JG, Gu ZP, Ladipo OA et coll. « Comparative study on the efficacy, acceptability, and side effects of a contraceptive pill administered by the oral and the vaginal route: an international multicenter clinical trial », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 54, n° 5, 1993, p. 540-5.
132. Coutinho EM, de Souza JC, da Silva AR, de Acosta OM, Alvarez F, Brache V et coll. « Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route: an international multicenter clinical trial », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 53, n° 1, 1993, p. 65-75.
133. Coutinho EM, O'Dwyer E, Barbosa IC, Gu ZP, Shaaban MM, Aboul-Oyoon M et coll. « Comparative study on intermittent versus continuous use of a contraceptive pill administered by vaginal route », *Contraception*, vol. 51, n° 6, 1995, p. 355-358.
134. Souka AR, el Sokkary H, Hassan M. « The effect of vaginal administration of low-dose oral contraceptive tablets on human ovulation », *Contraception*, vol. 33, n° 4, 1986, p. 365-71.
135. Coutinho EM, da Silva AR, Carreira C, Rodrigues V, Goncalves MT. « Conception control by vaginal administration of pills containing ethinyl estradiol and di-norgestrel », *Fertil Steril*, vol. 42, n° 3, 1984, p. 478-81.
136. Coutinho EM, Silva AR, Carreira C, Barbosa I. « Ovulation inhibition following vaginal administration of pills containing norethindrone and mestranol », *Contraception*, vol. 29, n° 2, 1984, p. 197-202.
137. Schilling LH, Bolding OT, Chenault CB, Chong AP, Fleury F, Forrest K et coll. « Evaluation of the clinical performance of the triphasic oral contraceptives: a multicenter, randomized, comparative trial », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 160, 1989, p. 1264-8.
138. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC et coll. ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group. « Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 285, n° 18, 2001, p. 2347-54.
139. Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. « The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding », *Contraception*, vol. 53, 1996, p. 85-90.
140. Rosenberg MJ, Waugh MS. « Smoking and cycle control among oral contraceptive users », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, n° 2, 1996, p. 628-32.
141. Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GR. « Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting », *Obstet Gynecol*, vol. 81, n° 5 (partie 1), 1993, p. 728-31.
142. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. « Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 [mu]g and 35 [mu]g estrogen preparations », *Contraception*, vol. 60, n° 6, 1999, p. 321-9.
143. Bracken MB. « Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies », *Obstet Gynecol*, vol. 76, n° 3 (partie 2), 1990, p. 552-7.
144. D'Arcy PF. « Drug interactions with oral contraceptives », *Drug Intell Clin Pharm*, vol. 20, 1986, p. 353-62.
145. Fotherby K. « Interactions with oral contraceptives », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 163, 1990, p. 2153-9.
146. Oesterheld JR. « Gynecology: oral contraceptives », dans : Cozza KL, Armstrong SC, éditeurs. *The cytochrome P450 system drug interaction principles for medical practice*, Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc, 2001, p. 103-14.
147. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. « The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 30, 1990, p. 892-6.
148. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen H, Sterling ML. « Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 98, n° 5 (partie 1), 2001, p. 853-60.
149. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. « New antiepileptic drugs: review on drug interactions », *Ther Drug Monit*, vol. 24, n° 1, 2002, p. 91-103.
150. Schwarz UJ, Buschel B, Kirch W. « Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 55, n° 1, 2003, p. 112-3.
151. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA. « Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra », *Fertil Steril*, vol. 77, n° 2 (suppl. 2), 2002, p. S3-S12.
152. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW; ORTHO EVRA/EVRA 002 Study Group. « Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 799-805.
153. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW. « Contraceptive efficacy and cycle control with Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data », *Fertil Steril*, vol. 77, n° 2 (suppl. 2), 2002, p. S13-S18.
154. Gu S, Sivin I, Du M, Zhang L et coll. « Effectiveness of Norplant implants through seven years: a large-scale study in China », *Contraception*, vol. 52, n° 2, 2003, p. 99-103.
155. Pierson RA, Archer DF, Moreau M, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. « Ortho Evra(tm)/Evra(tm) versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error », *Fertil Steril*, vol. 80, n° 1, 2003, p. 34-42.
156. Sibai BM, Odlind V, Neador ML, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW. « A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch », *Fertil Steril*, vol. 77, n° 2 (suppl. 2), 2002, p. S19-S26.
157. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, Shangold G, Fisher AC. « Integrated summary of ortho evra/evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions », *Fertil Steril*, vol. 77, n° 2 (suppl. 2), 2002, p. S32-S35.
158. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. « Combination contraceptives: effects on weight (Cochrane Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 4, 2003. Oxford: Update Software.
159. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. « Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylestradiol at four application sites », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 53, n° 2, 2002, p. 141-6.
160. Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Anderson NJ, Leese PT. « Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches », *J Clin Pharmacol*, vol. 41, n° 11, 2001, p. 1232-7.
161. Timmer CJ, Mulders TM. « Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring », *Clin Pharmacokinet*, vol. 39, n° 3, 2000, p. 233-42.
162. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. « Efficacy, tolerability and

- acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol », *Hum Reprod*, vol. 16, n° 3, 2001, p. 469-75.
163. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. « Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring », *Obstet Gynecol*, vol. 100, n° 3, 2002, p. 585-93.
164. Mulders TM, Dieben TO. « Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition », *Fertil Steril*, vol. 75, n° 5, 2001, p. 865-70.
165. Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. « Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring », *Hum Reprod*, vol. 7, n° 10, 2002, p. 2594-9.
166. Killick S. « Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 7, 2002, p. 13-8.
167. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. « Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, n° 3, 2002, p. 389-95.
168. Alexander NJ, Haring T, Mulders TM. « A pharmacokinetic interaction study of NuvaRing and a vaginally administered spermicide or antimycotic [abstract 0-63] », *Fertil Steril*, vol. 78 (suppl. 1), 2002, p. S24-5.
169. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA. « Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic) », *Contraception*, vol. 60, n° 4, 1999, p. 179-87.
170. Rahimy MH, Ryan KK. « Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): assessment of return of ovulation after three monthly injections in surgically sterile women », *Contraception*, vol. 60, n° 4, 1999, p. 189-200.
171. Garceau RJ, Wajszczuk CJ, Kaunitz AM. « Bleeding patterns of women using Lunelle monthly contraceptive injections (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) compared with those of women using Ortho-Novum 7/7/7 (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic) or other oral contraceptives », *Contraception*, vol. 62, n° 6, 2002, p. 289-95.
172. Jain JK, Ota F, Mishell DR. « Comparison of ovarian follicular activity during treatment with a monthly injectable contraceptive and a low-dose oral contraceptive », *Contraception*, vol. 61, n° 3, 2000, p. 195-8.
173. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA. « Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic) », *Contraception*, vol. 60, n° 4, 1999, p. 179-87.

## CHAPITRE 5 : CONTRACEPTION HORMONALE NE CONTENANT QU'UN PROGESTATIF

Amanda Black MD FRCS<sup>1</sup>, Teresa O'Grady, MD  
FRCS<sup>2</sup>, Helen Pymar, MD MPH FRCS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ottawa (Ont.)

<sup>2</sup>St. John's (T.-N.L.)

<sup>3</sup>Toronto (Ont.)

### INTRODUCTION

Les contraceptifs ne contenant qu'un progestatif peuvent être offerts sous forme de solution injectable, de comprimé oral ou d'implant. À l'heure actuelle, seules les formes injectables et orales de ces contraceptifs sont disponibles au Canada.

### PROGESTATIF INJECTABLE

L'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) est utilisé à titre de contraceptif depuis 1967, et ce, par des millions de femmes dans plus de 90 pays. Son utilisation à ce titre au Canada a été approuvée en 1997. Environ 2 % des Canadiennes font appel à l'AMPR à titre de méthode anticonceptionnelle<sup>1</sup>.

### EFFICACITÉ

L'AMPR est une forme grandement efficace de contraception; son taux d'échec est inférieur à 0,3 % par année<sup>2-6</sup>.

### MECANISME D'ACTION

L'AMPR agit principalement en inhibant la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui prévient l'ovulation<sup>7</sup>. Il accroît la viscosité de la glaire cervicale<sup>8</sup> et provoque une atrophie endométriale<sup>2</sup>.

### INDICATIONS

En l'absence de contre-indications, le recours à l'AMPR peut être envisagé par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coût. Puisqu'il ne nécessite pas une attention quotidienne, il peut être mieux adapté aux besoins des femmes qui ont de la difficulté à respecter la posologie des autres moyens de contraception. Il peut être utilisé par les femmes qui nécessitent un moyen de contraception exempt d'œstrogènes ou par celles qui souhaitent profiter de ses avantages n'étant pas liés à la contraception. Il peut convenir aux femmes suivantes :

- celles qui présentent une sensibilité ou des contre-indications connues aux œstrogènes;
- celles qui ont plus de 35 ans et qui fument;
- celles qui présentent des migraines;
- celles qui allaitent;
- celles qui présentent une endométriose;
- celles qui sont atteintes de drépanocytose;
- celles qui prennent des anticonvulsifs.

L'utilisation de condoms est toujours recommandée aux utilisatrices d'AMPR aux fins de la protection contre les infections transmissibles sexuellement (ITS) et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

### CONTRE-INDICATIONS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a dressé, en fonction des données disponibles sur les risques, la liste des contre-indications absolues et relatives en ce qui a trait au recours à l'AMPR<sup>6</sup>. Parmi les contre-indications absolues, on trouve la grossesse (connue ou soupçonnée), les saignements

vaginaux inexpliqués et un diagnostic courant de cancer du sein. Parmi les contre-indications relatives, on trouve la cirrhose grave, l'hépatite virale évolutive et l'adénome hépatique bénin.

## **AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION**

Le recours à l'AMPR constitue un moyen de contraception fiable qui offre également de nombreux avantages n'étant pas liés à la contraception. Parmi ceux-ci, on compte :

- l'aménorrhée, accompagnée d'une baisse subséquente de la dysménorrhée et de l'anémie (le taux d'aménorrhée se situe entre 55 % et 60 % à 12 mois et est de 68 % à 24 mois)<sup>3,9-11</sup>;
- une baisse du risque de cancer de l'endomètre<sup>12</sup>;
- une réduction des symptômes associés à l'endométriose<sup>13,14</sup>, au syndrome prémenstruel et aux douleurs pelviennes chroniques<sup>15</sup>;
- une diminution de l'incidence des convulsions<sup>16</sup>;
- une baisse possible du risque d'infection pelvienne<sup>17,18</sup>;
- une diminution possible de l'incidence de la drépanocytose<sup>19</sup>.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **1. PERTURBATION DU CYCLE MENSTRUEL**

La perturbation du cycle menstruel constitue l'effet indésirable le plus couramment associé au recours à l'AMPR. La présence de saignements irréguliers ou d'une aménorrhée non souhaitée peut mener à l'abandon de l'AMPR<sup>9</sup>. Dans le cadre d'importantes études menées auprès des utilisatrices d'AMPR, les saignements imprévisibles étaient courants au cours des quelques premiers mois d'utilisation, mais présentaient une baisse (tant en quantité qu'en fréquence) avec le temps. Des saignements anormalement abondants ou prolongés n'ont été signalés que par 1 % à 2 % des utilisatrices<sup>3,20</sup>. À 12 mois, de 55 % à 60 % des utilisatrices d'AMPR sont aménorrhéiques, tandis qu'à 24 mois, jusqu'à 68 % d'entre elles le sont<sup>3,9-11,20</sup>.

### **2. EFFETS INDÉSIRABLES DE NATURE HORMONALE**

Parmi les effets indésirables de nature hormonale signalés en relation avec le recours à l'AMPR, on trouve la céphalée, l'acné, une baisse de la libido, la nausée et la sensibilité des seins. La céphalée est l'effet indésirable non lié aux saignements le plus couramment signalé par les utilisatrices d'AMPR (signalé par environ 17 % de celles-ci)<sup>3,21</sup>. Les migraines ne constituent pas une contre-indication au recours à l'AMPR<sup>6</sup>.

### **3. GAIN PONDÉRAL**

Dans le cadre d'une étude particulière, 56 % des utilisatrices d'AMPR ont signalé un gain pondéral (gain moyen de 4,1 kg), tandis que 44 % d'entre elles ont plutôt perdu du poids ou maintenu leur poids de départ (perte moyenne de 1,7 kg)<sup>9</sup>. D'autres

études n'ont, quant à elles, pas été en mesure de constater un effet de l'AMPR sur le poids<sup>22-24</sup>. On estime que le gain pondéral associé au recours à l'AMPR est attribuable à une stimulation de l'appétit<sup>25</sup> et à un possible effet anabolisant léger. La monographie de produit suggère les gains pondéraux moyens suivants chez les utilisatrices d'AMPR : 2,5 kg au cours de la première année d'utilisation, 3,7 kg après la deuxième année d'utilisation et 6,3 kg après la quatrième année d'utilisation. Les utilisatrices d'AMPR devraient bénéficier de services de counseling en ce qui concerne l'adoption d'une alimentation saine et la pratique d'exercice.

## **4. EFFETS SUR L'HUMEUR**

Bien que des variations de l'humeur aient été signalées chez les utilisatrices d'AMPR<sup>3</sup> et qu'elles puissent mener à l'abandon du traitement, les études prospectives ne semblent pas démontrer une hausse des symptômes de dépression chez les utilisatrices d'AMPR<sup>26,27</sup>. Cela laisse entendre que la dépression ne constitue pas une contre-indication au recours à l'AMPR. D'autres études sont toutefois requises afin de déterminer l'existence d'un lien de causalité entre l'AMPR et les troubles de l'humeur.

## **RISQUES**

### **1. DÉLAI EN CE QUI A TRAIT AU RETOUR DE LA FERTILITÉ**

Bien que l'AMPR constitue un moyen de contraception réversible, il peut engendrer un délai quant à la reprise de l'ovulation. Les utilisatrices d'AMPR présentent un délai moyen de 9 mois avant la restauration complète de la fertilité à la suite de la dernière injection<sup>7,28,29</sup>. Le taux de conception, 10 mois après la dernière injection d'AMPR, est de 50 %; il est d'environ 90 % après 24 mois<sup>7</sup>.

### **2. BAISSÉ DE LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE (DMO)**

Bien que certaines études transversales aient démontré que l'AMPR n'entraînait aucun effet indésirable sur la densité minérale osseuse<sup>30,31</sup>, la plupart des études signalent une baisse de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR<sup>32-37</sup>. Des études prospectives ont constaté une perte moyenne de DMO, au niveau de la colonne lombaire, se situant entre 0,87 % et 3,52 %<sup>35,36,37</sup>. Bien qu'une baisse de la DMO ait été observée, elle ne semble pas entraîner l'ostéoporose. Qui plus est, deux études transversales portant sur d'anciennes utilisatrices d'AMPR<sup>38,39</sup> ne sont pas parvenues à démontrer la présence d'une différence mesurable en matière de DMO par comparaison avec les témoins, ce qui laisse entendre qu'il y a une amélioration de la DMO à la suite de l'abandon de l'AMPR. Une étude de cohorte prospective<sup>36</sup> a même signalé un rétablissement considérable de la DMO à la suite de l'abandon de l'AMPR. Cependant, un essai comparatif randomisé à double insu a affirmé qu'il était possible qu'une supplémentation en

œstrogènes (administrée par voie orale) puisse atténuer les effets négatifs de l'AMPR sur la DMO<sup>40</sup>. Des études prospectives à long terme et de plus grande envergure, vouées aux utilisatrices actuelles et aux anciennes utilisatrices d'AMPR, sont requises pour évaluer davantage les modifications de la DMO.

### **3. THROMBOEMBOLIE VEINEUSE (TEV), MALADIE CARDIOVASCULAIRE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL**

Lorsqu'on l'utilise selon des doses standard pour la contraception, l'AMPR ne semble pas accroître le risque de TEV<sup>41,42</sup>; toutefois, nous ne disposons que de données limitées sur le sujet. Les utilisatrices d'AMPR ne semblent pas courir de risques accrus de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde<sup>41</sup>.

### **MYTHES ET MALENTENDUS**

1. L'administration par inadvertance d'AMPR au cours de la grossesse est associée à l'apparition d'anomalies congénitales.  
*Fait* : Il n'existe aucune preuve soutenant que les fœtus exposés à l'AMPR *in utero* courent des risques accrus de présenter des anomalies congénitales<sup>43,44</sup>.
2. Toutes les utilisatrices d'AMPR prennent du poids.  
*Fait* : Bien qu'il soit possible que les utilisatrices d'AMPR prennent du poids, un pourcentage considérable de femmes ne prendront pas de poids au cours de leur utilisation d'AMPR<sup>9</sup>. Le recours à des services de counseling en diététique est conseillé.
3. On ne devrait pas administrer d'AMPR à des femmes qui allaitent.  
*Fait* : Il a été démontré que l'AMPR constituait un moyen efficace de contraception post-partum n'ayant que peu ou pas d'effet sur la production de lait maternel ni sur le développement du nouveau-né<sup>43,45-48</sup>.
4. L'AMPR cause le cancer.  
*Fait* : L'AMPR est associé à une baisse du risque de cancer de l'endomètre<sup>12</sup>. Il ne semble pas engendrer un accroissement des risques de cancer de l'ovaire<sup>49</sup> ou du sein<sup>50-52</sup>. Des études indiquent une légère augmentation du risque de cancer du col utérin ou même aucune augmentation de ce dernier<sup>52-56</sup>.

### **INSTAURATION DU TRAITEMENT**

Il est indiqué d'administrer l'AMPR au cours des cinq premiers jours des menstruations, et ce, pour éviter de le faire par mégarde en présence d'une grossesse. Si une patiente souhaite abandonner l'utilisation de contraceptifs oraux (CO) combinés en faveur du recours à l'AMPR, ce dernier devrait être administré dans les cinq jours suivant l'abandon des CO combinés. L'AMPR est administré sous forme d'injection intramusculaire de 150 mg toutes les 12 semaines. L'injection peut être pratiquée dans le

deltôïde ou le grand fessier. Si l'AMPR est administré au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel, son effet contraceptif est obtenu dans les 24 heures à la suite de l'injection<sup>8,43</sup>. Cependant, l'AMPR peut être administré en tout temps au cours du cycle menstruel, lorsque la grossesse ou la possibilité d'une grossesse peut être incontestablement écartée. Si l'AMPR est administré après les cinq premiers jours du cycle menstruel, vous devriez aviser la patiente en question d'utiliser une méthode anti-conceptionnelle d'appoint pendant au moins une semaine<sup>8,44</sup>.

### **SUIVI**

Les consultations de suivi devraient être prévues toutes les 12 semaines pour les injections subséquentes. Ces consultations permettent au professionnel de la santé d'explorer la question des saignements et des autres effets indésirables possibles, d'évaluer la satisfaction de la patiente et de réitérer l'importance du recours au condom aux fins de la protection contre les ITS et l'infection au VIH.

### **INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ**

#### **I. PERTURBATION DU CYCLE MENSTRUEL**

Si les saignements irréguliers persistent après les six premiers mois d'utilisation, il faut chercher à écarter la présence des causes sous-jacentes habituelles des saignements vaginaux anormaux. Une fois ces causes écartées, les options de traitement comprennent ce qui suit :

- L'augmentation de la dose d'AMPR jusqu'à entre 225 mg et 300 mg IM pour les 2 à 3 injections suivantes.
- La réduction de l'intervalle entre les doses.
- Le recours à un traitement d'appoint aux œstrogènes (tel que 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins ou de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol, par voie orale, pendant 28 jours). Le traitement d'appoint aux œstrogènes peut également être administré de façon transdermique, sous forme de timbre de 50  $\mu$ g ou de 100  $\mu$ g de 17 $\beta$ -estradiol, pendant 25 jours.
- L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, tel que de l'ibuprofène à raison de 400 à 800 mg, deux fois par jour, pendant 10 jours.
- L'ajout d'un comprimé de contraceptif oral combiné pour une période allant d'un à trois mois<sup>45</sup>.

#### **2. INJECTION EN RETARD**

Si la dernière injection administrée à la patiente remonte à moins de 14 semaines, l'injection d'AMPR suivante peut être administrée. Si la dernière injection administrée à la patiente remonte à 14 semaines ou plus, mais que cette dernière n'a pas eu de relations sexuelles au cours des 10 derniers jours et qu'elle présente des résultats négatifs à la suite du dosage de la  $\beta$ HCG sérique, l'injection d'AMPR suivante peut être administrée. Un

moyen de contraception d'appoint devrait cependant être utilisé pendant deux semaines. Si la patiente a eu des relations sexuelles au cours des 10 derniers jours, l'injection d'AMPR peut tout de même être administrée si le dosage de la  $\beta$ HCG sérique donne des résultats négatifs; toutefois, la patiente en question doit alors continuer d'avoir recours à un moyen de contraception d'appoint et se soumettre de nouveau à un dosage de la  $\beta$ HCG sérique, deux semaines plus tard (le dosage de la  $\beta$ HCG sérique ne peut donner des résultats positifs qu'après au moins huit jours à la suite de la conception). L'AMPR n'est pas tératogène; donc, il n'entraîne aucun risque s'il est administré par mégarde en présence d'une grossesse<sup>46,47</sup>.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Peu de médicaments interagissent avec l'AMPR. Par contre, il a été démontré que l'aminoglutéthimide<sup>48</sup> et la névirapine entraînaient une baisse de l'efficacité de l'AMPR.

### **PROGESTATIF ORAL : PILULE DE PROGESTATIF SEUL**

Bien qu'elles ne soient pas aussi connues ou largement utilisées que les contraceptifs oraux combinés, les pilules de progestatif seul (PPS) utilisées aux fins de la contraception sont très sûres et grandement efficaces, lorsqu'on les utilise selon les indications. Les PPS sont également connues sous le nom de « mini-pilules ». Au Canada, les PPS sont offertes en emballages de 28 comprimés, chacun contenant 0,35 mg de noréthindrone (Micronor).

### **EFFICACITÉ**

En utilisation parfaite, les PPS présentent un taux d'échec d'environ 0,5 %<sup>2,6</sup>. L'efficacité maximale dépend de la prise systématique de ces pilules. En utilisation typique, les PPS présentent un taux d'échec se situant entre 5 % et 10 %<sup>2,49</sup>. Le taux d'échec semble être moindre chez les femmes motivées<sup>50</sup>.

### **MÉCANISME D'ACTION**

En matière de prévention de la grossesse, l'altération de la glaire cervicale constitue le principal mécanisme d'action des PPS<sup>51</sup>. En effet, celles-ci réduisent le volume de glaire cervicale, en intensifient la viscosité et en modifient la structure moléculaire, ce qui a pour résultat d'entraver ou même d'empêcher la pénétration des spermatozoïdes<sup>52</sup>. La motilité des spermatozoïdes s'en trouve également perturbée, ce qui rend la fertilisation peu probable<sup>53</sup>. L'ovulation peut être supprimée en tout ou en partie. Quarante pour cent des femmes qui utilisent des contraceptifs ne contenant qu'un progestatif continuent d'ovuler<sup>54</sup>. Des modifications de l'endomètre (entraînant une réduction du potentiel d'implantation) peuvent se produire<sup>55</sup>. Pour une efficacité maximale, les PPS

doivent être prises au même moment chaque jour.

### **INDICATIONS**

En l'absence de contre-indications, le recours aux PPS peut être envisagé par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coût. Elles peuvent être utilisées par les femmes qui nécessitent un moyen de contraception exempt d'œstrogènes. Ainsi, elles peuvent convenir aux femmes de plus de 35 ans, aux fumeuses, à celles chez qui les contraceptifs oraux combinés entraînent des effets particulièrement indésirables, ainsi qu'aux femmes qui présentent des migraines accompagnées de symptômes neurologiques ou qui allaitent.

L'utilisation de condoms est toujours recommandée aux utilisatrices de PPS, et ce, aux fins de la protection contre les infections transmissibles sexuellement et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'Organisation mondiale de la santé a dressé, en fonction des données disponibles sur les risques, la liste des contre-indications absolues et relatives en ce qui a trait au recours aux PPS<sup>6</sup>. Parmi les contre-indications absolues, on trouve la grossesse et un diagnostic courant de cancer du sein. Parmi les contre-indications relatives, on trouve l'hépatite virale évolutive et les tumeurs hépatiques.

### **AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION**

En plus de constituer un moyen de contraception efficace, les PPS peuvent entraîner la diminution du flux menstruel. Jusqu'à 10 % des utilisatrices de PPS en viendront à vivre une aménorrhée. Les crampes menstruelles et les symptômes prémenstruels peuvent également être amenuisés.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **I. SAIGNEMENTS IRRÉGULIERS**

Les saignements irréguliers constituent la raison la plus fréquemment citée pour l'abandon des PPS<sup>50</sup>. Des pertes vaginales légères peuvent survenir chez environ 12 % des utilisatrices au cours du premier mois d'utilisation; toutefois, cette proportion passe habituellement à moins de 3 % après 18 mois d'utilisation. Quarante pour cent des utilisatrices à long terme de PPS continuent à connaître des cycles menstruels réguliers<sup>50</sup>.

#### **2. EFFETS INDÉSIRABLES DE NATURE HORMONALE**

Des effets indésirables de nature hormonale (tels que les céphalées, le ballonnement, l'acné et la sensibilité des seins) ne surviennent que peu fréquemment.

## RISQUES

Le recours aux PPS n'est associé à aucune morbidité grave. Lorsqu'on les utilise selon des doses standard pour la contraception, les PPS ne semblent pas accroître le risque de TEV, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde<sup>41,42,56</sup>.

## MYTHES ET MALENTENDUS

1. Les PPS ne peuvent être utilisées que par des femmes qui allaitent.

*Fait* : Bien que le recours aux PPS soit sans danger pour les femmes qui allaitent<sup>57-60</sup>, il peut être envisagé par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable et réversible.

2. Les PPS ne constituent pas une méthode anticonceptionnelle efficace.

*Fait* : Lorsqu'elles sont utilisées selon les indications, les PPS constituent une méthode anticonceptionnelle sûre et efficace dont le taux d'échec est d'environ 0,5 %<sup>2,6</sup>.

## INSTAURATION DU TRAITEMENT

L'utilisation des PPS débute habituellement le premier jour du cycle menstruel, bien qu'elle puisse être entamée en tout temps au cours du cycle menstruel, et ce, tant et aussi longtemps que la présence d'une grossesse peut être écartée. Une pilule contenant une hormone active (noréthindrone) est prise tous les jours. *Il n'y a pas d'intervalle sans pilules*. Une méthode anticonceptionnelle d'appoint devrait être utilisée au cours des sept premiers jours du traitement. Pour assurer la fiabilité de ce moyen de contraception, il faut prendre cette pilule de façon régulière et à la même heure chaque jour (dans un délai de 3 heures). Des tests portant sur la pénétration des spermatozoïdes ont démontré que la perméabilité de la glaire cervicale aux spermatozoïdes connaissait une hausse si l'intervalle entre chacune des PPS était supérieur à 24 heures<sup>61</sup>.

## POST-PARTUM

Théoriquement, il est possible que l'administration de progestatifs, dans les 72 heures suivant l'accouchement, puisse nuire à la chute des taux sériques de progestérone qui est nécessaire au déclenchement de la lactogénèse, ce qui aurait pour résultat d'entraver la production de lait maternel. Toutefois, une étude prospective n'a constaté aucun effet indésirable en matière d'allaitement, lorsque des moyens de contraception ne contenant qu'un progestatif étaient utilisés dans les 72 premières heures du post-partum<sup>59</sup>.

## SUIVI

Une consultation de suivi doit être prévue. Cela permet au professionnel de la santé d'explorer la question des saignements, d'évaluer la satisfaction de la patiente et de réitérer l'importance du recours au condom aux fins de la protection contre les ITS

et l'infection au VIH. À la suite de cette consultation, l'utilisatrice de PPS devrait continuer de se soumettre à un examen gynécologique de dépistage annuel, tout comme n'importe quelle femme active sexuellement.

## INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ

### 1. SAIGNEMENTS IRRÉGULIERS

Les saignements irréguliers sont un effet indésirable courant des PPS. En présence de tels saignements, il faut tout d'abord écarter la possibilité d'une grossesse, d'une infection ou d'une pathologie génitale. Si tous les tests sont négatifs, on doit alors choisir parmi les options de traitement suivantes : l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien pendant une période allant jusqu'à 10 jours, le passage à un contraceptif oral combiné à faible dose ou encore l'ajout d'un bref traitement d'appoint aux œstrogènes. Ce dernier peut être administré par voie orale sous forme de comprimés de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés ou de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol micronisé pendant 28 jours, ou encore par voie transdermique sous forme d'un timbre de 50  $\mu$ g ou de 100  $\mu$ g de 17 $\beta$ -estradiol porté pendant 25 jours.

Il a été démontré que le recours à des anti-progestatifs s'avérait d'une certaine utilité dans le traitement des saignements irréguliers associés à l'utilisation d'un moyen de contraception ne contenant qu'un progestatif<sup>62,63</sup>. Ces agents, tels que la mifépristone, ne sont pas disponibles actuellement au Canada.

### 2. OUBLI D'UNE PILULE

Lorsqu'une patiente s'aperçoit qu'elle a oublié de prendre une pilule, elle doit prendre la pilule en question dès que possible. La pilule suivante doit alors être prise à l'heure habituelle, même si cela signifie que deux pilules seront prises en même temps. Toutefois, si la prise d'une pilule est retardée pendant plus de trois heures, la patiente doit alors avoir recours à une méthode anticonceptionnelle d'appoint au cours des 48 heures suivantes<sup>2</sup>. Si la patiente oublie de prendre deux pilules ou plus de suite, elle doit alors prendre 2 pilules par jour pendant 2 jours et utiliser une méthode anticonceptionnelle d'appoint pendant 48 heures.

Lorsqu'une patiente oublie de prendre une pilule ou la prend en retard, le recours à un moyen de contraception d'urgence peut être envisagé, si cela s'avère approprié. Le fournisseur de soins de santé peut choisir de remettre à l'avance, à ses patientes, une ordonnance de moyen de contraception d'urgence qu'elles pourront utiliser dans de telles circonstances.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses associées aux PPS sont moins bien connues que celles qui sont associées aux contraceptifs oraux combinés. Les progestatifs utilisés dans les PPS sont métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P-450;

ainsi, tout médicament déclenchant ce système (comme le font certains anticonvulsivants) peut accélérer le métabolisme des PPS et en réduire l'efficacité en matière de contraception.

## IMPLANTS DE PROGESTATIF

Pendant un certain temps, l'implant de progestatif à six bâtonnets, connu sous le nom de Norplant, était disponible au Canada. Ce produit grandement efficace était un moyen de contraception réversible d'une durée de cinq ans et dont le taux d'échec n'était que de 0,1 % par année<sup>64</sup>. Le lévonorgestrel libéré par ces six bâtonnets supprimait l'ovulation, provoquait une atrophie endométriale et rendait la glaire cervicale imperméable aux spermatozoïdes. Norplant a été retiré du marché canadien en septembre 2000, puisqu'un taux de libération d'hormones plus faible que prévu a été constaté dans plusieurs lots, ce qui a soulevé des inquiétudes quant à l'efficacité réelle du produit en matière de contraception<sup>65</sup>. En juillet 2002, les professionnels de la santé ont été avisés que les lots en question ne semblaient pas présenter un taux d'échec accru; ils ont donc, par la suite, informé leurs patientes qu'il n'était plus nécessaire qu'elles utilisent un contraceptif d'appoint. Au même moment, la société qui fabriquait le produit Norplant a annoncé qu'elle n'avait aucunement l'intention de le relancer sur les marchés canadiens et américains<sup>66</sup>. En ce qui concerne les femmes qui ont toujours des implants Norplant, des études laissent entendre que ceux-ci demeurent efficaces jusqu'à sept ans chez les femmes dont le poids est inférieur à 70 kg (Indices de Pearl inférieurs à 2 par 100 femmes-années)<sup>67,68</sup>.

De nouveaux implants de progestatif faisant appel à un nombre réduit de bâtonnets ont été conçus et il est possible qu'ils soient un jour mis en marché au Canada. Les systèmes d'implants fondés sur un nombre réduit de bâtonnets disposent de l'avantage d'une facilité accrue en ce qui a trait à l'insertion et au retrait des bâtonnets en question. Néanmoins, une formation exhaustive quant à l'insertion et au retrait de ces implants est toujours extrêmement importante, afin d'éviter d'endommager les vaisseaux sanguins, la peau et les nerfs. Le tableau suivant compare les caractéristiques de deux de ces nouveaux dispositifs à celles du système Norplant à six bâtonnets :

Implanon, dont l'ingrédient actif est l'étonogestrel, diffère des modèles Norplant, puisqu'il semble inhiber systématiquement l'ovulation jusqu'au début de la troisième année d'utilisation<sup>69</sup>.

Cela semble se traduire par des taux accrus d'aménorrhée par comparaison avec les systèmes d'implants à bâtonnets de lévonorgestrel<sup>71</sup>. Le taux d'échec de l'Implanon est très bas; en effet, aucune grossesse n'a été signalée dans le cadre d'une base de données ayant effectué le suivi de 70 000 cycles d'utilisation<sup>72</sup>. Les chercheurs estiment, en effet, que toutes les grossesses qui ont été signalées en association avec cette méthode anticonceptionnelle étaient déjà en cours au moment de l'insertion des bâtonnets<sup>73</sup>. On estime que les taux de grossesse associés à Norplant (et à Norplant-2) sont inférieurs, au cours des cinq premières années à la suite de l'insertion, à ceux qui sont associés à la stérilisation féminine<sup>74,75</sup>. La présence de saignements vaginaux prolongés ou irréguliers constitue la principale raison mentionnée par les utilisatrices pour expliquer l'abandon des méthodes à implants; ainsi, il est essentiel d'offrir aux femmes des services de counseling pré-insertion détaillés<sup>74</sup>.

## DÉCLARATIONS SOMMAIRES

1. Les injections d'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) et les implants de progestatif sont les moyens de contraception hormonaux les plus efficaces. Ils constituent, pour les Canadiennes, des choix appropriés en matière de contraception. (Niveau II-1)
2. Il n'a pas été démontré que le recours à des préparations ne contenant qu'un progestatif entraînait une diminution de la production de lait maternel. Les petites quantités d'hormones stéroïdes sécrétées dans le lait maternel n'entraînent pas d'effets indésirables chez l'enfant. (Niveau II-2)
3. L'utilisation de progestatifs, selon des doses appropriées pour la contraception, ne semble pas accroître les risques de TEV, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. (Niveau II-2)
4. Les préparations ne contenant qu'un progestatif peuvent constituer des choix de contraception appropriés pour les femmes qui présentent des antécédents de TEV. Nous ne savons toujours pas si le recours à des préparations ne contenant qu'un progestatif affecte les risques de TEV que courent les femmes présentant une thrombophilie avérée. (Niveau III)
5. L'utilisation d'AMPR par de jeunes femmes en santé est associée à une baisse de la densité minérale osseuse qui semble réversible. Il n'existe aucune preuve soutenant que le recours à l'AMPR cause l'ostéoporse. (Niveau II-1)

### Comparaison entre divers implants contraceptifs

Caractéristiques	Implanon®	Norplant-2®	Norplant®
Nombre de bâtonnets	1	2	6
Hormone	Étonogestrel	Lévonorgestrel	Lévonorgestrel
Longueur de bâtonnet	4 cm	4,3 cm	3,4 cm
Diamètre de bâtonnet	2 mm	2,4 mm	2,4 mm
Quantité d'hormone	68 mg	75 mg (total 150 mg)	36 mg (total 216 mg)
Durée d'efficacité <sup>69,70</sup>	3 ans	3-5 ans	5-7 ans

## RECOMMANDATIONS

1. Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif devraient être envisagées à titre d'options de contraception pour les femmes en post-partum, peu importe si celles-ci allaitent ou non, et peuvent être entamées immédiatement après l'accouchement. (Catégorie B)
2. Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif devraient être envisagées à titre d'options de contraception pour les femmes présentant des antécédents de TEV, ou encore celles qui courent des risques accrus d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Chez les femmes présentant une thrombophilie avérée, les préparations ne contenant qu'un progestatif devraient être utilisées avec prudence. (Catégorie B)
3. Les jeunes femmes qui ont recours à l'AMPR devraient bénéficier de services de counseling sur les facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie qui affecteront leur masse osseuse maximale (tels que le tabagisme, l'exercice et l'apport en calcium). (Catégorie A)

## RÉFÉRENCES

1. Fisher W, Boroditsky R, Morris B. « The 2002 Canadian contraception study », *J Obstet Gynaecol Can*, 2003. Sous presse.
2. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates WW, Stewart GK, Guest F et coll. *Contraceptive technology*, 17<sup>e</sup> éd., New York, Ardent Media Inc, 1998.
3. Schwallie PC, Assenzo JR. « Contraceptive use: efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days », *Fertil Steril*, vol. 24, 1973, p. 331-9.
4. Said S, Omar K, Koetsawang S, Kiriwat O, Srisatayapan Y, Kazi A et coll. « A multicentred phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: I. contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction », *Contraception*, vol. 34, 1986, p. 223-36.
5. Organisation mondiale de la santé. « Multinational comparative clinical evaluation of two long acting injectable contraceptive steroids: norethisterone enanthate and medroxyprogesterone acetate. Final report », *Contraception*, vol. 28, 1983, p. 1-20.
6. Organisation mondiale de la santé. *Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use*, 2<sup>e</sup> éd., Genève, OMS, 2001.
7. Schwallie PC, Assenzo JR. « The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review », *Contraception*, vol. 10, 1974, p. 181-202.
8. Petta CA, Faundes A, Dunson TR, Ramos M, DeLucio M, Faundes D et coll. « Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users: part I. changes in cervical mucus », *Fertil Steril*, vol. 69, 1998, p. 252-7.
9. Polaneczky M, Guarnaccia M. « Early experience with the contraceptive use of depot medroxyprogesterone acetate in an inner-city clinic population », *Fam Plann Perspect*, vol. 28, 1996, p. 174-8.
10. Betsley EM et Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. « Menstrual bleeding patterns in untreated women and with long-acting methods of contraception », *Adv Contracept*, vol. 7, 1991, p. 257-70.
11. Said S, Omar K, Koetsawang S, Kiriwat O, Srisatayapan Y, Kazi A et coll. « A multicentred phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: II. the comparison of bleeding patterns. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction », *Contraception*, vol. 35, 1987, p. 591-610.
12. « Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives », *Int J Cancer*, vol. 49, 1991, p. 186-90.
13. Prentice A, Deary AJ, Bland A. « Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, 2000, p. CD002122.
14. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. « Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence », *Fertil Steril*, vol. 68, 1997, p. 368-93.
15. Stones RW, Mountfield J. « Interventions for treating chronic pelvic pain in women (Cochrane Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 4, 2003. Oxford : Update Software.
16. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. « Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report », *Neurology*, vol. 34, 1984, p. 1255-8.
17. Gray RH. « Reduced risk of pelvic inflammatory disease with injectable contraceptives », *Lancet*, vol. 1, n° 8436, 1985, p. 1046.
18. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL Jr et coll. « Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, 2001, p. 380-5.
19. de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. « Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients », *Contraception*, vol. 56, 1997, p. 313-6.
20. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd, Bateman L, Dittmore JR. « Experiences of injectable contraceptive users in an urban setting », *Obstet Gynecol*, vol. 88, 1996, p. 227-33.
21. Nelson A. « Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone acetate contraception », *J Reprod Med*, vol. 41, n° 5 (suppl.), 1996, p. 391-400.
22. Moore LL, Valuck R, McDougall C, Fink W. « A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel implants, and oral contraceptives », *Contraception*, vol. 52, 1995, p. 215-9.
23. Mainwaring R, Hales HA, Stevenson K, Hatasaka HH, Poulson AM, Jones KP et coll. « Metabolic parameter, bleeding, and weight changes in U.S. women using progestin-only contraceptives », *Contraception*, vol. 51, 1995, p. 149-53.
24. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Jaisamrarn U. « Effects of DMPA on weight and blood pressure in long term acceptors », *Contraception*, vol. 59, 1999, p. 301-3.
25. Rees HD, Bonsall RW, Michael RP. « Pre-optic and hypothalamic neurons accumulate [3H]medroxyprogesterone acetate in male cynomolgus monkeys », *Life Sci*, vol. 39, 1986, p. 1353-9.
26. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, Cushman L, Davidson A, Rulin M et coll. « Depressive symptoms and depo-provera », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 237-40.
27. Gupta N, O'Brien R, Jacobsen LJ, Davis A, Zuckerman A, Supran S et coll. « Mood changes in adolescents using depot-medroxyprogesterone acetate for contraception: a prospective study », *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 14, 2001, p. 71-6.
28. Pardthaisong T. « Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo Provera: up-dated data analysis », *J Biosoc Sci*, vol. 16, 1984, p. 23-34.
29. Fotherby K, Howard G. « Return of fertility in women discontinuing injectable contraceptives », *J Obstet Gynaecol*, vol. 6, n° 2 (suppl.), 1986, p. S110-5.
30. Perrotti M, Bahamondes L, Petta C, Castro S. « Forearm bone density in long term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate », *Fertil Steril*, vol. 76, 2001, p. 469-74.
31. Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman R. « Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 105, 1998, p. 790-94.
32. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. « A prospec-

- tive comparison of bone density in adolescent girls receiving depot-medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives », *J Pediatr*, vol. 129, 1996, p. 671-6.
33. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. « Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception », *Obstet Gynecol*, vol. 92, 1998, p. 569-73.
  34. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. « Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception », *Obstet Gynecol*, vol. 93, 1999, p. 233-8.
  35. Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. « A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 576-82.
  36. Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. « Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study », *Epidemiology*, vol. 13, 2002, p. 581-7.
  37. Busen NH, Britt RB, Rianon N. « Bone mineral density in a cohort of adolescent women using depot medroxyprogesterone acetate for one to two years », *J Adolesc Health*, vol. 32, 2003, p. 257-9.
  38. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. « The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal postmenopausal women », *Clin Endocrinol*, vol. 49, 1998, p. 615-8.
  39. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. « Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health », *Obstet Gynecol*, vol. 95, 2000, p. 736-44.
  40. Cundy T, Ames R, Horne A, Clearwater J, Roberts H, Gamble G et coll. « A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, 2003, p. 78-81.
  41. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 315-24.
  42. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. « Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone », *Lancet*, vol. 354, n° 9190, 1999, p. 1610-1.
  43. Mishell DR, Jr. « Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception », *J Reprod Med*, vol. 41, n° 5 (suppl.), 1996, p. 381-90.
  44. Petta CA, Faundes A, Dunson TR, Ramos M, DeLucio M, Faundes D et coll. « Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users. II. Effects on ovarian function », *Fertil Steril*, vol. 70, 1998, p. 817-20.
  45. Opinion d'un comité de la SOGC. « Acétate de médroxyprogestérone-retard et contraception », *J SOGC*, déclaration de principe n° 94, vol. 22, n° 8, 2000, p. 621-5.
  46. Pardthaisong T, Yenichit C, Gray R. « The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation », *Contraception*, vol. 45, 1992, p. 313-24.
  47. Borgatta L, Murthy A, Chuang C, Beardsley L, Burnhill MS. « Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use », *Contraception*, vol. 66, 2002, p. 169-72.
  48. Hatcher RA, Schnare S. « Ask the experts: progestin-only contraceptives », *Contracept Technol Update*, vol. 14, 1993, p. 114-5.
  49. Sheth A, Jain U, Sharma S, Adatia A, Patankar S, Andolsek L et coll. « A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives », *Contraception*, vol. 25, 1982, p. 243-52.
  50. Broome M, Fotherby K. « Clinical experience with the progestogen-only pill », *Contraception*, vol. 42, 1990, p. 489-95.
  51. Perheentupa A, Critchley HO, Illingworth PJ, McNeilly AS. « Effect of progestin-only pill on pituitary-ovarian axis activity during lactation », *Contraception*, vol. 67, 2003, p. 467-71.
  52. Moghissi KS, Syner FN, McBride LC. « Contraceptive mechanism of microdose norethindrone », *Obstet Gynecol*, vol. 41, 1973, p. 585-94.
  53. Kessler-Koos E. « Influence of various hormonal contraceptives on sperm migration in vivo », *Fertil Steril*, vol. 22, 1971, p. 584-603.
  54. Landgren BM, Diczfalusy E. « Hormonal effects of the 300 mcg norethisterone minipill », *Contraception*, vol. 21, 1980, p. 87-113.
  55. Moghissi KS, Marks C. « Effects of microdose progestogens on endogenous gonadotrophic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology and endometrium », *Fertil Steril*, vol. 22, 1971, p. 424-34.
  56. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. « Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 4, 1999, p. 67-73.
  57. Truitt ST, Frazer AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. « Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation (Cochrane Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 4, 2003. Oxford : Update Software.
  58. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. « Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth », *Stud Fam Plann*, vol. 19, n° 6 (partie 1), 1988, p. 361-9.
  59. Halderman LD, Nelson AL. « Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 1250-8.
  60. Tankeyoon M, Dusitsin N, Chalapati S, Koetsawang S, Saibiang S, Sas M et coll. « Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction Task Force on Oral Contraceptives », *Contraception*, vol. 30, 1984, p. 505-22.
  61. Guillebaud J. *Contraception: your questions answered*, New York (NY), Pitman, 1985.
  62. Cheng L, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. « Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 1969-72.
  63. Gemzell-Danielsson K, van Heusden AM, Killick SR, Croxatto HB, Bouchard P, Cameron S et coll. « Improving cycle control in progestogen-only contraceptive pill users by intermittent treatment with a new anti-progestogen », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2588-93.
  64. Organisation mondiale de la santé. *Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use*, 2<sup>e</sup> éd., Genève, OMS, 2001.
  65. Commentaires de Wyeth-Ayerst au sujet du système Norplant®. Disponibles en ligne à <[http://www.wyeth.com/news/Pressed\\_and\\_Released/pr08\\_17\\_2000.asp](http://www.wyeth.com/news/Pressed_and_Released/pr08_17_2000.asp)>. Site Web mis à jour le 17 août 2000. Consulté le 20 janvier 2004.
  66. Commentaire de Wyeth-Ayerst : *Back-up contraception no longer required for women using norplant system*. Disponible en ligne à <[http://www.wyeth.com/news/Pressed\\_and\\_Released/pr07\\_26\\_2002.asp](http://www.wyeth.com/news/Pressed_and_Released/pr07_26_2002.asp)>. Site Web mis à jour le 26 juillet 2002. Consulté le 20 janvier 2004.
  67. Sivin I, Mishell DR Jr, Diaz S, Biswas A, Alvarez F, Darney P et coll. « Prolonged effectiveness of Norplant capsule implants: a seven year study », *Contraception*, vol. 61, 2000, p. 187-94.
  68. Gu S, Sivin I, Du M, Zhang L, Ying L, Meng F et coll. « Effectiveness of Norplant implants through seven years: a large-scale study in China », *Contraception*, vol. 52, 1995, p. 99-103.
  69. Meckstroth K, Darney P. « Implant contraception », *Semin Reprod Med*, vol. 19, 2001, p. 339-54.
  70. Croxatto HB. « Progestin implants for female contraception », *Contraception*, vol. 65, 2002, p. 15-9.
  71. Affandi B. « An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon », *Contraception*, vol. 58, 1998, p. 99S-107S.
  72. Herjan J, Bennink TC. « Introduction: presentation of clinical data on implanon », *Contraception*, vol. 58, 1998, p. 75S-75.
  73. Kennedy H, Murnaghan M. « Implanon: when is the ideal time to insert? », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 27, 2001, p. 158.
  74. Sivin I, Mishell D, Darney P, Wan L, Christ M. « Levonorgestrel capsule implants in the United States: a 5 year study », *Obstet Gynecol*, vol. 92, 1998, p. 337-44.
  75. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, Darney P, Wan L, Brache V et coll. « Contraception with two levonorgestrel rod implants: a 5-year study in the United States and Dominican Republic », *Contraception*, vol. 58, 1998, p. 275-282.

## CHAPITRE 6 : CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES EN MATIÈRE DE CONTRACEPTION HORMONALE

Michèle David, MD, FRCS  
Montréal (Québec)

### INTRODUCTION

Dans le cadre du présent chapitre, nous discuterons de la relation entre les risques de maladie cardiovasculaire et le recours à un moyen de contraception hormonal. Nous y traiterons également de l'utilisation possible ou non de contraceptifs hormonaux en ce qui concerne les femmes présentant des états pathologiques préexistants.

### THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE, INFARCTUS DU MYOCARDE ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL CHEZ LES UTILISATRICES DE CONTRACEPTIFS COMBINÉS OU DE CONTRACEPTIFS NE CONTENANT QU'UN PROGESTATIF

#### THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE ET CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE

La thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) est reconnue comme une complication associée à l'utilisation de contraceptifs oraux (CO) combinés, et ce, depuis le lancement de ces derniers<sup>1</sup>. Puisque la plupart des études traitant du risque de thrombose associée à la contraception sont de nature observationnelle, leurs résultats sont classés comme étant de niveau II<sup>1-2</sup>. Les données observationnelles prennent la forme d'estimations ponctuelles, lesquelles mesurent l'ampleur ou le poids de l'association en question<sup>3</sup>. Dans le cadre des études de cohorte, les estimations ponctuelles sont exprimées en tant que **risque relatif** (le risque de maladie au sein du groupe exposé divisé par le risque de maladie au sein du groupe non exposé), tandis que, dans le cadre des études cas-témoin, elles sont exprimées en tant que **rapport de cotes** (les probabilités d'exposition au sein du groupe traité divisées par les probabilités d'exposition au sein du groupe témoin). Une estimation ponctuelle de 1,0 (ou de près de 1,0) indique qu'il n'existe aucune association entre l'exposition et le résultat. Les résultats sont significatifs si l'intervalle de confiance ne chevauche pas 1,0<sup>3</sup>. Le **risque absolu** est la variable de la pertinence en ce qui a trait aux décisions cliniques. Lorsque le risque absolu n'est pas disponible, il est possible d'en obtenir une estimation en multipliant l'incidence de base au sein de la population visée par le risque relatif ou le rapport de cotes associé au facteur de risque étudié. Le **risque attribuable** est la différence entre l'incidence de base et l'incidence constatée chez les patients exposés au facteur de risque étudié<sup>3</sup>.

L'incidence de la thrombo-embolie veineuse (TEV) est d'environ 10 par 10 000 par année chez les adultes<sup>4</sup>. Chez les

femmes en santé qui ne sont pas enceintes et qui n'utilisent pas de CO combinés, l'incidence de la TEV est d'environ 0,3 par 10 000 par année, pour le groupe des 20 à 24 ans, et passe à environ 0,6 par 10 000 par année, pour le groupe des 40 à 44 ans<sup>5</sup>. Le risque connaît, par la suite, une croissance exponentielle<sup>6</sup>. L'incidence de la TEV au cours de la grossesse et du puerpérium est d'environ 13 par 10 000 accouchements<sup>7</sup>. Le taux de mortalité clinique de la TEV se situe entre 1 % et 2 %<sup>5,8</sup>.

Les taux de thrombo-embolie veineuse sont de trois à quatre fois plus élevés chez les utilisatrices des préparations de CO combinés actuellement sur le marché que chez les non-utilisatrices<sup>9</sup>. Ce qui se traduit en un risque absolu de 1 à 1,5 par 10 000 femmes par année d'utilisation. Il a été démontré que le risque de TEV au cours de la première année d'utilisation était systématiquement plus élevé que le risque associé aux années d'utilisation subséquentes<sup>10-11</sup>.

Le risque de TEV a été attribué aux œstrogènes que contiennent les CO combinés. Bien qu'il ait été établi que ce risque connaissait une baisse proportionnelle à la baisse de la teneur en œstrogènes des CO<sup>12</sup>, cet effet n'a pas été considéré comme significatif dans le cadre d'une étude particulière<sup>13</sup>. Les baisses de la teneur en éthinylestradiol en deçà de 50 µg n'ont pas permis d'abaisser davantage le risque de thrombo-embolie<sup>10,14</sup>.

Au fur et à mesure de l'amélioration du profil de risque, de légères différences entre les préparations de CO combinés sont apparues. Divers progestatifs sont actuellement utilisés dans les préparations de contraceptifs oraux combinés. Ils font partie des groupes de progestatifs de seconde génération (principalement le lévonorgestrel) et de troisième génération (désogestrel et gestodène). Puisque le norgestimate est partiellement converti en lévonorgestrel, il a été placé, de façon variable, dans l'un ou l'autre de ces groupes<sup>15</sup>. En 1995, on a signalé que le risque de TEV était environ deux fois plus élevé chez les utilisatrices de CO combinés contenant un progestatif de troisième génération que chez les utilisatrices de CO combinés contenant un progestatif de deuxième génération<sup>16-17</sup>. Ce résultat inattendu a mené à une controverse prolongée au sujet de sa validité, en raison de la multiplicité des biais potentiels (dont l'effet de la durée d'utilisation)<sup>18-19</sup>. Une récente méta-analyse des études publiées depuis 1995 a indiqué un rapport de cotes global redressé de 1,7 (intervalle de confiance [IC] de 95 %, 1,4–2,0) pour le risque de TEV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux de troisième génération, par comparaison avec les utilisatrices de contraceptifs oraux de deuxième génération<sup>20</sup>. Sept des 27 études potentiellement pertinentes ont finalement été prises en considération dans le cadre de cette méta-analyse. Les auteurs de cette dernière ont calculé un risque excédentaire d'événements thrombo-emboliques de 1,5 par 10 000 par année, en ce qui concerne l'utilisation de contraceptifs oraux de troisième génération. Il n'a pu être démontré que ces résultats (classés comme étant de niveau II-2) étaient attribuables à plusieurs biais potentiels. La hausse du risque continue d'être considérée avec

précaution, tant en raison du caractère discutable de sa validité que de la faiblesse du poids de l'association, ce qui se traduit en de légères hausses absolues du risque (ou risque attribuable).

Les données initiales laissaient entendre qu'il était possible que, chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant de l'acétate de cyprotérone, le risque de TEV connaisse une hausse par comparaison avec celui que courent les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant un progestatif de deuxième génération<sup>21</sup>. L'une des principales faiblesses de la conception de cette étude était l'absence d'une neutralisation des effets de la durée d'utilisation. D'autres études n'ont pas été en mesure de constater une hausse du risque<sup>14,22</sup>. Dans le cadre d'une récente synthèse des meilleurs résultats portant sur six études épidémiologiques comparatives, Spitzer a constaté un risque attribuable de TEV comparable en ce qui concerne les CO conventionnels et les CO contenant de la cyprotérone<sup>23</sup>. Qui plus est, ces derniers sont souvent prescrits à des femmes présentant une acné grave ou de l'hirsutisme, avec ou sans syndrome des ovaires polykystiques. Or, il est possible que ces femmes présentent des différences inhérentes en matière de risque de thrombo-embolie<sup>24</sup>.

La présence d'une prédisposition biologique sous-jacente à la thrombose (thrombophilie) exacerbe l'effet des CO combinés sur le risque de TEV<sup>25</sup>. Cet effet est plus important dans le cas des thrombophilies graves (carence en inhibiteurs physiologiques de la coagulation [tels que l'antithrombine, la protéine C ou la protéine S] et thrombophilies homozygotes ou combinées) que dans celui des thrombophilies plus modérées (facteur V Leiden hétérozygote, mutation hétérozygote du gène de la prothrombine)<sup>26</sup>. Le facteur V Leiden hétérozygote augmente le risque de TEV de cinq à sept fois, tandis que la mutation hétérozygote du gène de la prothrombine l'augmente de deux à trois fois. Ces thrombophilies légères sont constatées chez de 5 à 10 % de la population de race blanche<sup>26</sup>. Les femmes détenant le facteur V Leiden hétérozygote et n'ayant pas recours à des CO combinés présentent une incidence de TEV de 5,7 par 10 000 par an<sup>25</sup>. Les femmes détenant le facteur V Leiden hétérozygote et utilisant des CO combinés, quant à elles, courent un risque de TEV trente fois plus élevé que les femmes qui n'ont pas recours à des CO combinés. Cela se traduit en un risque absolu de 28,5 par 10 000 par année<sup>25</sup>.

On considère généralement qu'il est indiqué de procéder au dépistage des thrombophilies sous-jacentes chez les femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux de TEV. Chez les femmes asymptomatiques, le dépistage n'est pas recommandé. On estime que plus de 20 000 femmes devraient bénéficier d'un dépistage et de services de counseling pour en arriver à la prévention d'un seul épisode de thrombose veineuse; ce chiffre s'élève à deux millions en ce qui concerne la prévention d'un seul décès attribuable à une embolie pulmonaire<sup>27</sup>. La valeur de ces stratégies doit être mise à l'essai dans le cadre d'études prospectives.

Les femmes présentant des thrombophilies graves connues ne devraient pas avoir recours à des CO combinés. Pour ce qui est des femmes présentant des thrombophilies plus modérées, les CO combinés devraient probablement être évités, mais le degré de certitude de cette recommandation est moindre.

Le fait de présenter des antécédents de TEV expose les femmes à des risques de récurrence<sup>28</sup>. Pour cette raison, les CO combinés sont habituellement considérés comme contre-indiqués chez les femmes qui présentent de tels antécédents, particulièrement si l'épisode thrombo-embolique en question était idiopathique ou en présence d'une thrombophilie sous-jacente. L'utilisation de CO combinés peut probablement être envisagée chez certaines femmes présentant des antécédents de TEV, si l'épisode thrombo-embolique en question était associé à un facteur de risque transitoire et s'il n'y a aucune thrombophilie sous-jacente. La TEV évolutive est considérée comme une contre-indication absolue à l'utilisation de CO combinés.

Des services adéquats de counseling devraient être assurés au moment de prescrire des CO combinés à des femmes présentant un risque accru de TEV.

Le risque de thrombose veineuse cérébrale connaît également une hausse chez les utilisatrices de CO combinés, par comparaison avec les non-utilisatrices, et est exacerbé par la présence de thrombophilies sous-jacentes<sup>29</sup>. Le risque de base, en ce qui concerne la thrombose veineuse cérébrale est extrêmement faible (incidence estimée à 0,04 par 10 000 par année)<sup>29</sup>.

## INFARCTUS DU MYOCARDE ET CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE

L'infarctus du myocarde (IM) est un trouble rarement constaté chez les jeunes femmes. L'incidence de base de l'IM chez les non-utilisatrices de CO combinés ne présentant aucun facteur de risque est estimée à 0,001 par 10 000 femmes par année, dans le groupe des 20 à 24 ans<sup>5</sup>. Cette incidence monte en flèche à partir du groupe des 35 ans et plus<sup>30</sup>. Dans le groupe des 40 à 44 ans, l'incidence de base est de 0,2 par 10 000 par année<sup>5</sup>. Le taux de mortalité clinique est d'environ 30 %<sup>5,30</sup>, valeur semblable à celle du taux d'invalidité.

Chez les femmes qui utilisent des CO combinés dont la teneur en éthinylœstradiol est supérieure à 50 µg, les taux d'IM connaissent une hausse approximative de l'ordre du triple<sup>5,31</sup>. Ce risque est accentué par le tabagisme et le fait d'être âgée de plus de 35 ans<sup>31-32</sup>. Puisque l'on constate une très faible incidence de base d'IM chez les femmes de moins de 35 ans, l'effet cumulatif des CO combinés ne devient significatif, sur le plan clinique, que principalement chez les fumeuses de plus de 35 ans<sup>31</sup>.

Plusieurs études récentes n'ont constaté aucune hausse appréciable du risque d'IM, conjointement avec l'utilisation de CO combinés contenant moins de 50 µg d'éthinylœstradiol, et ce, peu importe l'âge<sup>33-36</sup>. Puisque, dans le cadre de ces études, le nombre de femmes de plus de 35 ans est plutôt faible, l'innocuité des CO combinés chez celles-ci doit être interprétée avec prudence.

Le tabagisme constitue un facteur de risque notable en ce qui a trait à l'IM; en effet, le risque relatif d'IM chez les fumeuses est d'environ 11<sup>5,31</sup>. Toutes les femmes devraient être avisées de cesser de fumer, peu importe leur choix en matière de contraception. Dans le cadre d'une étude particulière<sup>35</sup>, aucune hausse du risque attribuable aux CO combinés n'a été constatée chez les femmes fumant moins de 25 cigarettes par jour. Une hausse non significative du risque attribuable aux CO combinés a, par contre, été constatée chez les grandes fumeuses (rapport de cotes [RDC], 2,5; IC de 95 %, 0,9–7,5). Les chercheurs ont constaté que les CO combinés entraînaient un effet cumulatif conjointement avec une utilisation fréquente du tabac; en effet, les grandes fumeuses présentaient un rapport de cotes de 32 (IC de 95 %, 12–81) par comparaison avec les non-fumeuses qui n'avaient pas recours à des CO combinés. Ainsi, l'âge et le tabagisme sont les principaux facteurs de risque d'IM chez les femmes qui songent à avoir recours à des CO combinés. En raison du potentiel d'exacerbation des effets de l'âge et du tabagisme que présentent les CO combinés, il est prudent d'en éviter l'utilisation dans le cas des grandes fumeuses de plus de 35 ans.

Certaines études laissent entendre que le risque d'IM ne connaît pas de hausse chez les utilisatrices de CO combinés contenant un progestatif de troisième génération, et qu'il est presque doublé chez les utilisatrices de CO combinés contenant un progestatif de deuxième génération<sup>37-39</sup>. Elles laissent également entendre que le taux de mortalité clinique est plus faible dans le cas des CO combinés de troisième génération<sup>39</sup>. Pour sa part, une méta-analyse d'études récentes affirme que le risque d'IM est, en fait, plus faible dans le cas des CO combinés de troisième génération que dans celui de CO combinés de deuxième génération : rapport de cotes de 0,62 (IC de 95 %, 0,38–0,99)<sup>40</sup>. Si ces résultats s'avèrent valables, cela pourrait vouloir dire que les CO combinés de troisième génération entraînent moins de risque de décès et d'invalidité que les CO de deuxième génération, puisque les taux de mortalité et d'invalidité associés à l'IM sont beaucoup plus élevés que ceux qui sont associés à la thrombo-embolie veineuse<sup>41-42</sup>. Cependant, il est trop tôt pour recommander le recours à des pratiques de prescription préférentielles de contraceptifs de deuxième ou de troisième génération, en fonction des différents bilans cardiovasculaires. Les pratiques de prescription préférentielles en fonction de l'âge ou des risques cliniques sous-jacents ne sont également pas recommandées. De plus amples recherches sont nécessaires afin de déterminer le réel profil de risque comparatif global de ces préparations contraceptives.

Par comparaison avec les utilisatrices de CO combinés qui ne présentent pas d'hypertension, celles qui en présentent une courent des risques accrus d'IM<sup>31</sup>. Le recours à des CO combinés devrait être évité chez les femmes qui présentent une hypertension non maîtrisée; toutefois, il est probable qu'ils puissent être utilisés en toute sûreté chez les femmes présentant une hypertension établie, si la tension artérielle de celles-ci est régulée à l'aide de médicaments et fait l'objet d'un suivi serré.

Les utilisatrices de CO combinés présentant une hypertension courent un risque accru de ne pas être en mesure de bien maîtriser leur tension artérielle à l'aide de médicaments<sup>43</sup>.

La présence d'antécédents familiaux d'athérosclérose anticipée peut justifier le recours à une évaluation du bilan lipidique avant que des CO combinés puissent être prescrits. La thrombophilie héréditaire n'affecte en rien le risque d'IM<sup>37</sup>. Il n'est donc pas indiqué d'avoir recours à un dépistage des anomalies thrombophiliques uniquement en raison de la présence d'antécédents familiaux d'IM.

## ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ET CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE

L'incidence de base de l'accident ischémique cérébral, chez les femmes qui n'utilisent pas de CO combinés, est estimée à 0,06 par 10 000 femmes par année, dans le groupe des 20 à 24 ans<sup>5</sup>. Cette incidence monte en flèche à partir du groupe de 35 ans et plus<sup>5</sup>. Dans le groupe des 40 à 44 ans, l'incidence est de 0,16 par 10 000 par année<sup>5</sup>. Le taux de mortalité clinique de l'accident ischémique cérébral est d'environ 25 %<sup>5</sup> et le taux d'invalidité, de 30 %<sup>41</sup>.

Un risque considérablement accru d'accident vasculaire cérébral est constaté chez les femmes qui utilisent des CO combinés à teneur élevée en œstrogènes<sup>44</sup>. Dans le cas des préparations actuellement sur le marché, certaines études n'ont pas constaté une hausse du risque<sup>45-46</sup>. Par contre, certaines autres études ont constaté une hausse du risque allant jusqu'au double<sup>47-49</sup>. Une récente méta-analyse a signalé, en ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral, un rapport de cotes de 1,93 (IC de 95 %, 1,35–2,74) chez les utilisatrices des préparations actuellement sur le marché, après neutralisation des effets du tabagisme et de l'hypertension<sup>50</sup>.

Le risque d'accident vasculaire cérébral associé aux CO combinés de troisième génération semble être similaire à celui qui est associé aux CO combinés de deuxième génération<sup>49,51</sup>, bien que certaines données laissent entendre que les CO combinés de troisième génération présenteraient un risque moindre<sup>52</sup>.

Le tabagisme est un facteur de risque important en ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral; en effet, il entraîne une hausse approximative de l'ordre du double dans le cas du risque global<sup>53</sup>, ainsi que chez les utilisatrices de CO combinés<sup>44</sup>.

L'hypertension est aussi un facteur de risque important en ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral<sup>53</sup>. Par comparaison avec les utilisatrices de CO combinés qui ne présentent pas d'hypertension, celles qui en présentent une courent des risques accrus d'accident vasculaire cérébral<sup>54</sup>. Le recours à des CO combinés devrait être évité chez les femmes qui présentent une hypertension non maîtrisée; toutefois, il est probable qu'ils puissent être utilisés en toute sûreté chez les femmes présentant une hypertension établie, si la tension artérielle de celles-ci est régulée à l'aide de médicaments et fait l'objet d'un suivi serré. Les utilisatrices de CO combinés présentant une hypertension

courent un risque accru de ne pas être en mesure de bien maîtriser leur tension artérielle à l'aide de médicaments<sup>43</sup>.

#### **MIGRAINE ET CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE**

Il est possible que les utilisatrices de CO combinés constatent une hausse ou une baisse de la gravité de leurs céphalées. Les céphalées de tension ne sont pas associées à l'utilisation de CO combinés. Par contre, les migraines sont associées à une hausse approximative du risque d'accident ischémique cérébral de l'ordre du triple<sup>55,56</sup>. On considère que le risque d'accident vasculaire cérébral est accru chez les femmes qui présentent des migraines accompagnées d'aura (le risque relatif est d'environ six, par comparaison avec les femmes qui ne présentent pas de migraine)<sup>57</sup>, bien que les études ne signalent pas toutes une différence<sup>56</sup>. Le risque d'accident vasculaire cérébral est accru davantage par la présence d'une hypertension, le tabagisme et l'utilisation de CO combinés<sup>56,57</sup>. La migraine n'est pas considérée comme une contre-indication au recours à des CO combinés en l'absence d'aura ou d'autres facteurs de risque<sup>58</sup>. L'utilisation de CO combinés est habituellement considérée comme contre-indiquée chez les patientes présentant des migraines accompagnées d'aura<sup>58</sup>; toutefois, certains auteurs considèrent que l'utilisation de CO combinés est acceptable lorsque les scintillements visuels sont d'une durée inférieure à une heure<sup>59</sup>. Les nouvelles céphalées ou celles qui s'aggravent nécessitent l'abandon des CO combinés et la ré-évaluation de la patiente. Les céphalées qui surviennent à répétition au cours de la semaine sans pilules peuvent être prévenues par l'adoption d'une utilisation de CO de façon continue.

Une légère hausse du risque d'attaque d'apoplexie hémorragique n'a été constatée, chez les utilisatrices de CO combinés, que dans les pays en développement<sup>60</sup>.

#### **THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE ET CONTRACEPTIFS HORMONAUX NE CONTENANT QU'UN PROGESTATIF**

Selon des doses appropriées pour la contraception, les progestatifs ne semblent pas entraîner une hausse du risque de TEV<sup>61-62</sup>; toutefois, les données disponibles à ce sujet sont limitées et une étude particulière a même constaté une hausse du risque, et ce, malgré l'adoption d'une posologie adaptée à la contraception<sup>63</sup>.

Les contraceptifs ne contenant qu'un progestatif sont présentement utilisés à titre de solutions de rechange aux CO combinés, chez les femmes présentant un risque accru de TEV. L'innocuité de cette stratégie nécessite une mise à l'essai dans le cadre d'études prospectives. Bien que nous ne disposions d'aucune donnée en ce qui a trait à la contraception d'urgence, les avantages l'emportent largement sur les risques potentiels.

#### **INFARCTUS DU MYOCARDE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ET CONTRACEPTIFS HORMONAUX NE CONTENANT QU'UN PROGESTATIF**

L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne contenant qu'un progestatif n'est pas associée à une hausse du risque d'IM ou

d'accident vasculaire cérébral, même selon des indications thérapeutiques<sup>47,63</sup>. Les femmes qui présentent un risque accru d'IM ou d'accident vasculaire cérébral (y compris celles qui sont aux prises avec des migraines atypiques) peuvent avoir recours tant à des contraceptifs hormonaux ne contenant qu'un progestatif qu'à des moyens de contraception d'urgence ne contenant qu'un progestatif.

#### **CONTRACEPTION HORMONALE CHEZ LES FEMMES QUI PRÉSENTENT DES ÉTATS PATHOLOGIQUES PRÉEXISTANTS**

Dans le cas des femmes qui présentent des états pathologiques préexistants, il est important de mettre en balance les risques de grossesse et les risques propres aux contraceptifs oraux.

#### **HYPERLIPIDÉMIE**

La présence d'une hypertriglycéridémie accroît le risque de pancréatite et constitue une contre-indication relative à l'utilisation de CO combinés<sup>64</sup>.

#### **DIABÈTE SUCRÉ**

Les premières formulations de CO combinés entravaient le métabolisme du glucose en intensifiant l'insulinorésistance périphérique<sup>65</sup>. De nos jours, les formulations sur le marché n'entraînent aucun effet appréciable sur le métabolisme des glucides<sup>65</sup>. Aucun résultat n'indique que l'utilisation de CO combinés aggrave l'évolution du diabète sucré de type 1 ou 2, en l'absence de maladie cardiovasculaire. La prévention efficace de la grossesse l'emporte sur les faibles risques de complication d'une maladie vasculaire, chez les femmes diabétiques qui sont autrement en santé et dont le diabète est bien maîtrisé<sup>66-67</sup>.

#### **MALADIES HÉPATIQUES ET VÉSICULAIRES**

L'utilisation de CO combinés accroît la sécrétion d'acide cholique dans la bile<sup>68</sup>. Les utilisatrices de CO combinés font face à une légère hausse du risque de présenter des calculs biliaires symptomatiques<sup>69</sup>. Les femmes qui présentent une maladie hépatique évolutive ou encore des tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) connues ne devraient pas avoir recours à des CO combinés<sup>70</sup>.

#### **MALADIE INTESTINALE INFLAMMATOIRE**

Il est possible qu'il existe une association modeste entre l'utilisation de CO combinés et l'apparition d'une maladie intestinale inflammatoire<sup>71</sup>. En effet, certaines études ont révélé que les CO combinés entraînaient une hausse du risque de récurrence en ce qui a trait à cette dernière<sup>72-73</sup>. Il est possible que les CO combinés ne soient pas absorbés adéquatement en présence d'une inflammation chronique ou d'une diarrhée évolutive<sup>74</sup>.

#### **LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ**

Les CO combinés ne sont habituellement pas prescrits aux

femmes qui présentent un lupus érythémateux disséminé, puisque les œstrogènes peuvent exacerber ce dernier. Toutefois, leur utilisation peut être envisagée dans certains cas, en l'absence de néphrite évolutive ou d'antiphospholipides<sup>75</sup>.

### DRÉPANOCYTOSE

Les femmes qui présentent une drépanocytose courent un risque accru d'accident vasculaire cérébral<sup>76</sup>. Néanmoins, le risque de grossesse est élevé chez ces femmes et le recours à une méthode anticonceptionnelle efficace est essentiel. Malgré le manque de données, le consensus général soutient que le recours aux CO combinés n'est pas contre-indiqué dans le cas de ces femmes. Dans le cadre d'une étude au sein de laquelle les participantes étaient soumises, au hasard, à un traitement à l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) ou aux CO combinés, les chercheurs ont signalé une atténuation plus marquée des crises douloureuses chez les utilisatrices d'AMPR (réduction de 70 %) que chez les utilisatrices de CO (réduction de 54,5 %). Quant à elles, les femmes du groupe témoin ont connu une réduction des crises de 50 %<sup>77</sup>.

L'étude de Yoong a constaté une certaine forme de crises cycliques chez 58 % des femmes et en a conclu que le recours à l'AMPR devrait être envisagé dans les cas graves<sup>78</sup>.

### ÉPILEPSIE

Les CO combinés peuvent être utilisés en toute sûreté par les femmes aux prises avec l'épilepsie<sup>79</sup>. Toutefois, puisque certains antiépileptiques réduisent l'efficacité des CO combinés<sup>80</sup>, le recours à des préparations contenant plus de 35 µg d'éthinylœstradiol peut s'avérer justifié<sup>81</sup>.

Il est recommandé d'administrer les injections d'AMPR toutes les 10 semaines, plutôt que toutes les 12 semaines, chez les femmes prenant des antiépileptiques qui induisent les enzymes hépatiques microsomaux<sup>81</sup>.

### INTERVENTION CHIRURGICALE NON URGENTE

La question à savoir si les femmes devraient cesser d'utiliser des CO, quatre semaines avant une intervention chirurgicale non urgente, est controversée<sup>82</sup>. Les décisions à ce sujet doivent tenir compte du risque de grossesse non voulue au cours de cette période. L'abandon d'un traitement aux CO devrait être envisagé avant une intervention chirurgicale associée à un risque élevé de thrombose, telle que l'ablation d'une tumeur maligne ou une chirurgie suivie d'une immobilisation prolongée. Les recommandations standard en matière de prophylaxie antithrombotique devraient être respectées. Le recours à cette dernière devrait être envisagé pour les patientes qui continuent à utiliser des CO.

### MIGRAINE

Veillez vous reporter au paragraphe intitulé « Migraine et contraception hormonale combinée ».

## DÉCLARATIONS SOMMAIRES

1. Le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral connaît une hausse marquée en présence de tabagisme; de plus, il est possible qu'il soit légèrement accru par l'utilisation de CO combinés. Puisque l'incidence des maladies cardiovasculaires croît rapidement chez les femmes de plus de 35 ans et que les facteurs de risque entraînent un effet cumulatif, l'utilisation de CO combinés accroît considérablement les risques de nature cardiovasculaire chez les fumeuses de plus de 35 ans. (Niveau II-2)
2. La question à savoir si les femmes devraient cesser d'utiliser des CO combinés à faible dose avant une intervention chirurgicale non urgente est controversée. Les décisions à ce sujet doivent tenir compte du risque de grossesse non voulue et du risque d'événements thromboemboliques post-opératoires. (Niveau III)
3. L'association entre le recours à des antibiotiques et l'échec de la contraception n'est fondée que sur des exposés de cas isolés. Les études pharmacologiques et de cohorte ne corroborent pas le constat voulant que les antibiotiques nuisent aux effets des CO combinés en matière de contraception ou de suppression de l'ovulation. (Niveau II-2)

## RECOMMANDATIONS

1. **Toutes les femmes devraient être avisées de cesser de fumer. Les fumeuses de plus de 35 ans devraient être avisées de ne pas avoir recours aux CO combinés. (Catégorie A)**
2. **Les utilisatrices de CO combinés nécessitant le recours à une intervention chirurgicale lourde (ou qui sera suivie d'une période d'immobilité prolongée) devraient bénéficier d'une prophylaxie antithrombotique périopératoire (catégorie A). L'abandon des CO combinés à faible dose, quatre semaines avant une intervention chirurgicale non urgente, peut être prise en considération. Le recours à un moyen de contraception fiable (p. ex. des contraceptifs ne contenant qu'un progestatif) devrait être institué au moment de l'abandon des CO combinés. (Catégorie C)**

## RÉFÉRENCES

1. Jordan WM. « Pulmonary embolism », *Lancet*, vol. 2, 1961, p. 1146-1147.
2. Lidegaard O. « Oral contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological review », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 1, 1996, p. 13-20.
3. Williams JK. « Evidence-based medicine and contraception », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 27, 2000, p. 683-93.
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B et coll. « A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study », *Arch Intern Med*, vol. 151, 1991, p. 933-8.
5. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. « Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease: an international perspective », *Contracep-*

- tion, vol. 57, 1998, p. 211-30.
6. White RH. « The epidemiology of venous thromboembolism », *Circulation*, vol. 107(23 Suppl 1), 2003, p. I4-8.
  7. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. « Thrombotic risk during pregnancy: a population study », *Obstet Gynecol*, vol. 94, 1999, p. 595-9.
  8. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. « Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism », *JAMA*, vol. 279, 1998, p. 458-62.
  9. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN et coll. « Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis », *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 1527-35.
  10. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. « Oral contraceptives and venous thromboembolism: a case-control study », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 291-301.
  11. 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*, vol. 160, 2000, p. 49-52.
  12. Crosignani PG, La Vecchia C, au nom du ESHRE Capri Workshop Group. « Concordant and discordant effects on cardiovascular risks exerted by oestrogen and progestogen in women using oral contraception and hormone replacement therapy », *Hum Reprod Update*, vol. 5, 1999, p. 681-7.
  13. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study », *Lancet*, vol. 346, 1995, p. 1575-82.
  14. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F et coll. « A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 49, 2000, p. 580-90.
  15. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. « Female hormones and thrombosis », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 22, 2002, p. 201-10.
  16. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. « Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components », *Lancet*, vol. 346, 1995, p. 1589-93.
  17. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease », *Lancet*, vol. 346, 1995, p. 1582-8.
  18. Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO, en collaboration avec le Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. « The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observational research », *Contraception*, vol. 54, 1996, p. 5-13.
  19. Lewis MA. « The transnational study on oral contraceptives and the health of young women: methods, results, new analyses and the healthy user effect », *Hum Reprod Update*, vol. 5, 1999, p. 707-20.
  20. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. « Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis », *BMJ*, vol. 323, 2001, p. 1-9.
  21. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. « Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives », *Lancet*, vol. 358, 2001, p. 1427-9.
  22. Lidegaard O. « Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, n° 7, 2003, p. 575-7.
  23. Spitzer WO. « Cyproterone acetate with Ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, n° 12, 2003, p. 1011-8.
  24. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RDT. « The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 522-6.
  25. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. « Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation », *Lancet*, vol. 344, 1994, p. 1453-7.
  26. Seligsohn U, Lubetsky A. « Genetic susceptibility to venous thrombosis », *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 1222-31.
  27. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. « Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? », *BMJ*, vol. 313, 1996, p. 1127-30.
  28. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. « The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis », *Ann Intern Med*, vol. 125, n° 1, 1996, p. 1-7.
  29. de Bruijn SFTM, Stam J, Koopman MMW, Vandenbroucke JP, pour le Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. « Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions », *BMJ*, vol. 316, 1998, p. 589-92.
  30. Dunn NR, Arscott A, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM et coll. « Regional variation in incidence and case fatality of myocardial infarction among young women in England, Scotland and Wales », *J Epidemiol Community Health*, vol. 54, 2000, p. 293-8.
  31. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study », *Lancet*, vol. 349, 1997, p. 1202-9.
  32. Farley TMM, Meirik O, Chang CL, Poulter NR. « Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk », *J Epidemiol Community Health*, vol. 52, 1998, p. 775-85.
  33. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr, Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. « Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives », *Obstet Gynecol*, vol. 88, 1996, p. 939-44.
  34. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM et coll. « Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies », *Circulation*, vol. 98, 1998, p. 1058-63.
  35. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. « Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction », *Arch Intern Med*, vol. 161, 2001, p. 1065-70.
  36. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C et coll. « Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study », *BMJ*, vol. 318, 1999, p. 1579-83.
  37. Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A et coll. « Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, vol. 345, 2001, p. 1787-93.
  38. Lewis MA, Heinemann LAJ, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R, pour le Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. « The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women », *Contraception*, vol. 56, 1997, p. 129-40.
  39. Dunn NR, Arscott A, Thorogood M. « The relationship between use of oral contraceptives and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compared to those who survive: results from the MICA case-control study », *Contraception*, vol. 63, 2001, p. 65-9.
  40. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. « Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2307-14.
  41. Lidegaard O. « Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, 1998, p. 62-7.
  42. Lewis MA. « Myocardial infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, 1998, p. S68-77.
  43. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. « Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women », *Contraception*, vol. 67, 2003, p. 19-24.
  44. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study », *Lancet*, vol. 348, 1996, p. 498-505.
  45. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. « Stroke in users of low-dose oral contraceptives », *N Engl J Med*, vol. 335, 1996, p. 8-15.

46. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE et coll. « Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women », *Ann Intern Med*, vol. 127, 1997, p. 596-603.
47. Lidegaard O. « Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study », *BMJ*, vol. 306, 1993, p. 956-63.
48. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R et le Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. « Thromboembolic stroke in young women: a European case-control study on oral contraceptives », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 29-37.
49. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Bollen ELEM, Helmerhorst FM, van der Graaf Y et coll. « Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke », *Stroke*, vol. 33, 2002, p. 1202-8.
50. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. « Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 284, 2000, p. 72-8.
51. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Marmot MG, Meirik O et la WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 301-4.
52. Lidegaard O, Kreiner S. « Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study », *Contraception*, vol. 65, 2002, p. 197-205.
53. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et coll. « Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association », *Circulation*, vol. 103, 2001, p. 163-82.
54. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB, pour le WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. « Contraception for women in selected circumstances », *Obstet Gynecol*, vol. 99, 2002, p. 1100-12.
55. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J et coll. « Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women », *BMJ*, vol. 310, 1995, p. 830-3.
56. Chang CL, Donaghy M, Poulter N et la World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Migraine and stroke in young women: case-control study », *BMJ*, vol. 318, 1999, p. 13-8.
57. Donaghy M, Chang CL, Poulter N, au nom des European Collaborators of the World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. « Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, 2002, p. 747-50.
58. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy : Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H et coll. « Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine », *Cephalgia*, vol. 20, 2000, p. 155-6.
59. Becker WJ. « Migraine and oral contraceptives », *Can J Neurol Sci*, vol. 24, 1997, p. 16-21.
60. Farley TMM, Meirik O, Collins J. « Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks », *Hum Reprod Update*, vol. 5, 1999, p. 721-35.
61. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. « Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 1610-1.
62. Heinemann LAJ, Assmann A, DoMinh T, Garbe E et le Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. « Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 4, 1999, p. 67-73.
63. Poulter ND, Chang CL, Farley TMM, Meirik O. « Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 1610.
64. Parker WA. « Estrogen-induced pancreatitis », *Clin Pharm*, vol. 2, n° 1, 1983, p. 75-9.
65. Skouby SO, Molsted-Pedersen L, Kuhl C, Bennet P. « Oral contraceptives in diabetic women: metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestogen profiles », *Fertil Steril*, vol. 46, 1986, p. 858-64.
66. Kjos SL. « Contraception in diabetic women », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 23, 1996, p. 243-58.
67. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. « Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus », *JAMA*, vol. 271, n° 14, 1994, p. 1099-1102.
68. Bennion LJ, Ginsberg RL, Garnick MB, Bennett PH. « Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women », *N Engl J Med*, vol. 294, 1976, p. 189-92.
69. Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. « A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors », *Obstet Gynecol*, vol. 84, 1994, p. 207-14.
70. Connolly TJ, Zuckerman AL. « Contraception in the patient with liver disease », *Semin Perinatol*, vol. 22, 1998, p. 178-82.
71. Godet PG, May GR, Sutherland LR. « Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease », *Gut*, vol. 37, 1995, p. 668-73.
72. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. « Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study », *Gut*, vol. 45, 1999, p. 218-22.
73. Timmer A, Sutherland LR, Martin F et le Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. « Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease », *Gastroenterology*, vol. 114, 1998, p. 1143-50.
74. Hanker JP. « Gastrointestinal disease and oral contraception », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 163, 1990, p. 2204-7.
75. Mok CC, Lau CS, Wong RW. « Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus », *Semin Arthritis Rheum*, vol. 30, 2001, p. 426-35.
76. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. « Sickle cell disease: The neurological complications », *Ann Neurol*, vol. 51, 2002, p. 543-552.
77. de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. « Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients », *Contraception*, vol. 56, 1997, p. 313-6.
78. Yoong WC, Tuck SM. « Menstrual pattern in women with sickle cell anaemia and its association with sickling crises », *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 22, n° 4, 2002, p. 399-401.
79. Vessey M, Painter R, Yeates D. « Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study », *Contraception*, vol. 66, 2002, p. 77-9.
80. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. « The importance of drug interactions in epilepsy therapy », *Epilepsia*, vol. 43, 2002, p. 65-85.
81. Crawford P. « Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception », *CNS Drugs*, vol. 16, 2002, p. 263-72.
82. Oakes J, Hahn PM, Lillicrap D, Reid RL. « A survey of recommendations by gynecologists in Canada regarding oral contraceptive use in the peri-operative period », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, 2002, p. 1539-43.

## CHAPITRE 7 : DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

**Amanda Black, MD, FRCSC**  
Ottawa (Ont.)

### INTRODUCTION

À l'échelle mondiale, plus de 100 millions de femmes ont déjà utilisé un dispositif contraceptif intra-utérin (DIU). Toutefois, en Amérique du Nord, moins de 1 % des femmes ont recours à ce mode de contraception grandement efficace. Au Canada,

deux DIU de cuivre (Nova-T et Flexi-T 300) et un dispositif libérant du lévonorgestrel (Mirena) sont actuellement disponibles.

Le produit Mirena est également connu sous le nom de « système intra-utérin à libération de lévonorgestrel » (SIU-LNG).

### **EFFICACITÉ**

Les dispositifs intra-utérins sont des modes de contraception réversibles grandement efficaces. Dans le cadre d'un essai de grande envergure, le taux d'échec d'un DIU de cuivre (Nova-T) a été de 1,26 par 100 femmes-années (FA) et le taux de grossesse ectopique connexe a été de 0,25 par 100 FA. Le taux d'échec du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel, quant à lui, a été de 0,09 par 100 FA et le taux de grossesse ectopique connexe a été de 0,02 par 100 FA<sup>1</sup>.

Bien que la monographie de produit du DIU de cuivre Nova-T laisse entendre qu'il devrait être remplacé tous les 30 mois, des essais cliniques ont démontré qu'il était efficace pendant cinq ans<sup>1,2</sup>. Le DIU de cuivre Flexi-T 300 et le SIU-LNG doivent être remplacés tous les cinq ans.

### **MÉCANISME D'ACTION**

Les dispositifs intra-utérins comptent de multiples mécanismes d'action. Le principal mécanisme d'action de tous les DIU semble être la prévention de la fertilisation<sup>3</sup>. Même si une fertilisation se produit, les DIU semblent également avoir des effets post-fertilisation, dont l'inhibition potentielle de l'implantation<sup>4</sup>.

Les DIU contenant du cuivre consistent en une tige verticale sur laquelle s'enroule un fil de cuivre à âme d'argent. La présence d'un corps étranger et de cuivre dans la cavité endométriale entraîne des modifications biochimiques et morphologiques au niveau de l'endomètre. Ces modifications nuisent au transport des spermatozoïdes, ce qui veut donc dire que la fertilisation ne se produit que rarement<sup>5-7</sup>. Les ions de cuivre ont également un effet direct sur la motilité des spermatozoïdes, ce qui affecte la capacité de ces derniers de pénétrer la glaire cervicale. L'ovulation n'est pas affectée par le DIU de cuivre.

Le système intra-utérin à libération de lévonorgestrel consiste en un petit dispositif de polyéthylène en forme de « T » comportant, dans sa composante verticale, un réservoir cylindrique contenant du lévonorgestrel. Ce réservoir libère lentement son contenu au travers d'une membrane limitant le débit d'hormone. Le SIU-LNG ne suscite qu'une faible réaction de type « corps étranger » et entraîne diverses modifications endométriales, dont la décidualisation de l'endomètre et l'atrophie glandulaire<sup>8</sup>. Les récepteurs endométriaux des œstrogènes et de la progestérone sont inhibés<sup>9</sup>. La glaire cervicale s'épaissit, créant ainsi une barrière à la pénétration des spermatozoïdes<sup>10</sup>. L'ovulation peut même se trouver inhibée chez certaines femmes<sup>11,12</sup>.

### **INDICATIONS**

En l'absence de contre-indications, l'utilisation du DIU peut être envisagée par toute femme à la recherche d'un moyen de contraception fiable, réversible et indépendant du coût. Il convient tout particulièrement aux femmes qui souhaitent obtenir une efficacité anticonceptionnelle à long terme ou utiliser un moyen de contraception moins exigeant sur le plan de l'observance. Les femmes qui présentent des contre-indications ou une sensibilité aux œstrogènes, ou celles qui allaitent, peuvent s'avérer de bonnes candidates à l'utilisation d'un DIU.

Le DIU de cuivre peut être utilisé, chez des patientes sélectionnées de façon appropriée, aux fins d'une contraception post-coïtale pour les femmes qui se présentent jusqu'à sept jours à la suite de relations sexuelles non protégées.

Il a été démontré que le SIU-LNG entraînait une diminution du flux menstruel et de la fréquence des crampes; on l'utilise donc chez les femmes aux prises avec la ménorragie et la dysménorrhée<sup>1</sup>. Il ne doit pas être utilisé à titre de moyen de contraception post-coïtal.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a dressé une liste des contre-indications absolues et relatives quant à l'utilisation d'un DIU<sup>13</sup>.

#### **CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES**

- Grossesse
- Infection pelvienne ou infection transmissible sexuellement (ITS) en cours, récurrente ou récente (au cours des trois derniers mois)
- Sepsie puerpérale
- Immédiatement à la suite d'un avortement septique
- Cavité utérine gravement déformée
- Saignements vaginaux inexplicables
- Cancer du col utérin ou de l'endomètre
- Maladie trophoblastique maligne
- Allergie au cuivre (dans le cas des DIU de cuivre)
- Cancer du sein (dans le cas du SIU-LNG)

#### **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES**

- Facteurs de risque en ce qui a trait aux ITS ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Réaction altérée à l'infection
  - chez les porteuses du VIH
  - chez les femmes qui se soumettent à une corticothérapie
- De 48 heures à quatre semaines à la suite d'un accouchement
- Cancer de l'ovaire
- Maladie trophoblastique gestationnelle bénigne

## AVANTAGES N'ÉTANT PAS LIÉS À LA CONTRACEPTION

Bien que les dispositifs intra-utérins soient principalement utilisés à des fins de contraception, ils offrent également un certain nombre d'avantages n'étant pas liés à cette dernière.

Certaines études cas-témoin ont indiqué que l'utilisation de DIU de cuivre ou non médicamenteux réduisait le risque de cancer de l'endomètre<sup>14</sup>. Cet effet protecteur n'est pas associé à la durée ou au moment de l'utilisation; de plus, son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé.

La ménorragie réagit favorablement à l'utilisation du SIU-LNG; ce dernier entraîne en effet une diminution des pertes de sang menstruel de l'ordre de 74 % à 97 %<sup>15-19</sup>, ainsi que des effets favorables sur les taux d'hémoglobine<sup>20</sup>. Dans le cadre de deux études portant sur des femmes chez lesquelles une hystérectomie était prévue pour cause de ménorragie, de 64 % à 80 % des femmes sélectionnées au hasard (avant l'opération), pour bénéficier de l'insertion d'un SIU-LNG, ont par la suite annulé leur hystérectomie, par comparaison avec une proportion allant de 9 % à 14 % chez les femmes sélectionnées au hasard pour bénéficier d'autres traitements médicaux<sup>21,22</sup>. Il est également possible que les utilisatrices de SIU-LNG connaissent une amélioration de leurs symptômes de dysménorrhée<sup>16,23</sup>.

Une étude comparative randomisée particulière a constaté que le recours au SIU-LNG offrait une certaine protection contre l'hyperplasie endométriale chez les femmes traitées au tamoxifène<sup>24</sup>. Des rapports de faible envergure soutiennent que le SIU-LNG entraîne des effets bénéfiques dans le traitement de la ménorragie attribuable à un léiomyome<sup>25,26</sup>.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### 1. SAIGNEMENTS

Les saignements menstruels irréguliers et l'augmentation du volume de sang menstruel sont les effets indésirables les plus couramment associés aux DIU, au cours des premiers mois après l'insertion. Chez les utilisatrices de DIU de cuivre, la perte de sang menstruel connaît une hausse allant jusqu'à 65 % par comparaison avec les non-utilisatrices<sup>27,28</sup>. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'acide tranexamique peut contribuer à la diminution du volume de la perte de sang menstruel. La durée moyenne (en jours) des pertes vaginales

légères ou des saignements semble diminuer avec le temps. Les utilisatrices de DIU de cuivre présentent, en moyenne, 13 jours de saignements ou de pertes vaginales légères, à un mois à la suite de l'insertion; ce nombre diminue jusqu'à atteindre une moyenne de six jours, à 12 mois à la suite de l'insertion<sup>1</sup>. Les taux d'abandon cumulatifs en raison de problèmes de saignements, après cinq ans d'utilisation, atteignent jusqu'à 20 % pour les DIU de cuivre<sup>1</sup>.

En revanche, les utilisatrices de SIU-LNG connaissent une diminution du volume de la perte de sang menstruel se situant entre 74 % et 97 %<sup>15-18</sup>.

Les femmes qui ont recours au SIU-LNG présentent, en moyenne, 16 jours de saignements ou de pertes vaginales légères, à un mois à la suite de l'insertion; ce nombre diminue jusqu'à atteindre une moyenne de quatre jours, à 12 mois à la suite de l'insertion. Les taux d'abandon cumulatifs en raison de problèmes de saignements, après cinq ans d'utilisation, atteignent jusqu'à 14 % pour le SIU-LNG<sup>20</sup>. Entre 16 % et 35 % des utilisatrices de SIU-LNG connaîtront une aménorrhée après un an d'utilisation<sup>1,20,29</sup>. Puisque l'offre de renseignements à l'avance entraîne une amélioration des taux de satisfaction, il faut s'assurer de bien conseiller les patientes au sujet des modifications menstruelles possibles, avant de procéder à l'insertion d'un DIU<sup>30</sup>.

### 2. DOULEUR OU DYSMÉNORRHÉE

Jusqu'à 6 % des utilisatrices de DIU de cuivre et de SIU-LNG abandonnent leur traitement, après cinq ans, en raison de la douleur<sup>1</sup>. Bien qu'il soit possible que cette dernière constitue une réaction physiologique à la présence du dispositif, la possibilité d'une infection, d'un mauvais positionnement du dispositif (y compris la perforation) et d'une grossesse doit toutefois être écartée. Le SIU-LNG a été associé à une diminution des douleurs menstruelles<sup>16,23</sup>.

### 3. EFFETS INDÉSIRABLES DE NATURE HORMONALE

Le SIU-LNG semble exercer certains effets hormonaux généraux, même si la dose quotidienne de lévonorgestrel qu'il libère est extrêmement faible. Parmi les effets indésirables de nature hormonale, on trouve la dépression, l'acné, les céphalées et la sensibilité des seins<sup>1</sup>. La plupart des études indiquent que ces effets indésirables n'ont qu'une faible incidence, laquelle semble atteindre son maximum à 3 mois après l'insertion pour ensuite connaître une baisse. Bien que le gain pondéral ait été signalé comme étant un des effets indésirables associés à l'utilisation du SIU-LNG, un important essai n'a révélé aucune différence significative, en matière de gain pondéral sur cinq ans, entre les utilisatrices de SIU-LNG et les utilisatrices de DIU de cuivre<sup>1</sup>.

### 4. KYSTES OVARIENS FONCTIONNELS

Des kystes ovariens fonctionnels ont été signalés chez jusqu'à

Comparaison entre le DIU et le SIU-LNG

Type de dispositif	Taux d'échec par 100 femmes-années <sup>1</sup> (Indice de Pearl)	Taux de grossesse ectopique par 100 femmes-années <sup>1</sup>	Durée d'action <sup>1</sup>
DIU de cuivre (Nova-T)	1,26	0,25	5 ans
SIU-LNG	0,09	0,02	5 ans

30 % des utilisatrices de SIU-LNG<sup>31</sup>. Puisque ces kystes se résorbent habituellement de façon spontanée<sup>32</sup>, ils devraient faire l'objet d'une prise en charge non interventionniste<sup>31</sup>.

## RISQUES

### 1. PERFORATION UTÉRINE

La perforation utérine est une complication rarement constatée à la suite de l'insertion d'un DIU (taux : de 0,6 à 1,6 par 1 000 insertions)<sup>33,34</sup>. Toutes les perforations utérines, partielles ou complètes, surviennent ou débent au moment de l'insertion d'un DIU. Parmi les facteurs de risque de perforation, on trouve l'insertion post-partum, un intervenant débutant et un utérus qui est immobile, extrêmement antéverti ou extrêmement rétroverti.

### 2. INFECTION

La présence de vices méthodologiques au sein des premières recherches observationnelles a entraîné une exagération des risques d'infection pelvienne associés à l'utilisation de DIU. Les résultats d'études de cohorte<sup>35</sup>, d'études cas-témoin<sup>36</sup> et d'essais comparatifs randomisés<sup>37</sup> de grande envergure indiquent que les risques de présenter quelque infection des voies génitales que ce soit, à la suite du premier mois d'utilisation d'un DIU, sont faibles. Il semble y avoir une relation inverse entre le risque d'infection et le temps écoulé depuis l'insertion d'un DIU. Les données de la *Women's Health Study* indiquent que le risque relatif d'infection pelvienne est de 3,8, au cours du premier mois à la suite de l'insertion, et qu'il atteint le niveau de base après quatre mois<sup>36</sup>. Les recherches menées par l'Organisation mondiale de la santé ont révélé que le risque atteignait son maximum au cours des 20 premiers jours à la suite de l'insertion<sup>37</sup>. Bien que l'insertion d'un DIU expose la cavité endométriale à des bactéries, celle-ci devient stérile peu de temps après. C'est bien l'exposition aux ITS, et non le recours à un DIU en tant que tel, qui est responsable des infections pelviennes qui surviennent à la suite du premier mois d'utilisation.

Nous ne savons toujours pas si le risque d'infection pelvienne est réduit chez les utilisatrices de SIU-LNG, par comparaison avec les utilisatrices de DIU de cuivre<sup>1,38,39</sup>. Les utilisatrices de DIU devraient continuer à utiliser des condoms aux fins de la protection contre les ITS.

### 3. EXPULSION

L'expulsion du DIU survient le plus souvent au cours de la première année d'utilisation (chez 2–10 % des utilisatrices). Le taux d'expulsion cumulatif sur cinq ans est de 6,7 %, dans le cas du DIU de cuivre, et de 5,8 %, dans le cas du SIU-LNG<sup>1</sup>. Par les facteurs de risque d'expulsion, on trouve l'insertion immédiatement après l'accouchement, la nulliparité et l'expulsion précédente d'un DIU<sup>40</sup>. Une femme qui a déjà connu l'expulsion d'un DIU court un risque d'expulser à nouveau un autre DIU de l'ordre de 30 %<sup>41</sup>.

### 4. ÉCHEC

Lorsqu'une femme tombe enceinte en présence d'un DIU *in situ*, la possibilité d'une grossesse ectopique doit alors être écartée.

Le risque d'avortement spontané est accru chez les femmes qui poursuivent leur grossesse en présence d'un DIU. L'étude *Family Planning Research Network* britannique a révélé que 75 % des grossesses se trouvaient avortées lorsqu'un DIU de cuivre était maintenu *in situ*, alors que le retrait précoce du DIU éliminait pratiquement tout risque d'avortement septique. Dans les cas où le DIU a été retiré, 89 % des femmes ont connu une naissance vivante, par comparaison avec 25 % des femmes chez lesquelles la présence du DIU avait été maintenue<sup>42</sup>. Bien que le risque d'avortement spontané semble se normaliser à la suite du retrait du DIU, le risque d'accouchement prématuré demeure élevé<sup>43</sup>.

## MYTHES ET MALENTENDUS

1. Les femmes nullipares ne peuvent utiliser un DIU.

*Fait* : La nulliparité ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation d'un DIU<sup>44</sup>. Chez des femmes nullipares soigneusement sélectionnées, un DIU peut être utilisé avec succès.

2. L'utilisation d'un DIU entraîne une hausse du risque de grossesse ectopique.

*Fait* : L'utilisation d'un DIU n'entraîne pas une hausse du risque de grossesse ectopique. Puisque les DIU agissent principalement en prévenant la fertilisation, les utilisatrices de DIU présentent en fait des risques moins élevés de grossesse ectopique que les femmes qui n'utilisent aucun moyen de contraception (0,02–0,25/100 FA par comparaison avec 0,12–0,5/100 FA). Néanmoins, chez les femmes qui tombent enceintes en présence d'un DIU, le diagnostic de grossesse ectopique doit être écarté.

3. L'utilisation d'un DIU entraîne une hausse du risque d'infertilité.

*Fait* : L'utilisation d'un DIU n'entraîne pas une hausse du risque d'infertilité. Les femmes qui cessent d'utiliser un DIU afin de tomber enceintes sont en mesure d'y parvenir selon le même taux que les femmes n'ayant jamais utilisé un DIU. L'utilisation d'un DIU de cuivre n'est pas associée à une hausse de la stérilité tubaire chez les femmes nullipares<sup>45</sup>.

4. L'utilisation d'un DIU entraîne une hausse du risque à long terme d'infection pelvienne.

*Fait* : L'incidence de l'infection pelvienne chez les utilisatrices de DIU est de moins de deux épisodes par 1 000 années d'utilisation<sup>37,46</sup>, ce qui est semblable à celle de la population générale. La hausse du risque d'infection pelvienne associée à l'utilisation d'un DIU semble n'être liée qu'au processus d'insertion. Après le premier mois d'utilisation, le risque d'infection n'est pas considérablement plus élevé que celui des femmes n'utilisant pas un DIU.

5. Les DIU ne sont pas des contraceptifs efficaces.

*Fait* : Les DIU sont des méthodes anticonceptionnelles grandement efficaces. En fait, chez les utilisatrices de DIU à long terme, le taux d'échec approche celui de la ligature des trompes<sup>47</sup>. Le SIU-LNG, quant à lui, semble être aussi efficace que cette dernière<sup>48</sup>.

## **INSTAURATION DU TRAITEMENT**

Avant de procéder à l'insertion d'un DIU, il faut obtenir le consentement éclairé de la patiente et celle-ci doit être mise au courant des risques, des avantages et de la possibilité d'avoir recours à d'autres modes de contraception. La patiente devrait bénéficier de services de counseling au sujet des effets indésirables potentiels qui sont associés au DIU choisi, particulièrement en ce qui concerne les modifications du cycle menstruel. On doit également rappeler à la patiente que l'utilisation d'un DIU n'offre aucune protection contre les ITS ou le VIH.

Le DIU peut être inséré *en tout temps au cours du cycle menstruel*, une fois que la grossesse ou la possibilité d'une grossesse a pu être écartée. Bien que l'on compte, parmi les avantages de l'insertion d'un DIU au cours des menstruations ou peu après celles-ci, le fait de pouvoir écarter la possibilité d'une grossesse et de pouvoir masquer les saignements liés à l'insertion, aucune preuve ne soutient la pratique courante selon laquelle les DIU ne sont insérés qu'au cours des menstruations. En fait, il est même possible que les taux d'infection et d'expulsion soient plus élevés lorsque l'on adopte une telle pratique<sup>46,49</sup>. Le DIU peut être retiré et remis en place au même moment, et ce, en tout temps au cours du cycle menstruel.

À la suite d'un accouchement, les femmes peuvent s'avérer des candidates à l'insertion immédiate d'un DIU (dans les 10 à 15 minutes suivant la délivrance du placenta). Toutefois, elles courent alors des risques accrus de perforation utérine et d'expulsion<sup>50</sup>. Dans la plupart des cas, il est préférable de reporter l'insertion d'un DIU jusqu'à ce que l'utérus ait terminé son involution (habituellement de quatre à six semaines après l'accouchement). L'insertion d'un SIU-LNG devrait être reportée jusqu'à ce que six semaines se soient écoulées à la suite de l'accouchement. Un DIU peut être inséré en toute sûreté immédiatement à la suite d'un avortement survenant au premier trimestre.

La rentabilité du dépistage de la gonorrhée et de l'infection à *Chlamydia* avant l'insertion d'un DIU n'a toujours pas été établie. Le col utérin devrait être soigneusement inspecté avant l'insertion d'un DIU; en présence de tout signe d'écoulement mucopurulent ou de sensibilité pelvienne, des prélèvements doivent être effectués sur le col à l'aide d'un écouvillon et l'insertion du DIU doit être reportée jusqu'à l'obtention des résultats d'analyse.

## **PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE**

Une analyse Cochrane Collaboration en est venue à la conclusion que ni la doxycycline ni l'azithromycine ne s'avéraient bénéfiques lorsqu'elles étaient administrées avant l'insertion d'un DIU<sup>51</sup>.

Selon les directives cliniques de 1997 de la *American Health Association* en ce qui concerne la prévention de l'endocardite bactérienne (endocardite lente), la prophylaxie antibiotique n'est pas nécessaire avant l'insertion d'un DIU en l'absence d'une infection évidente<sup>52</sup>. Toutefois, en présence d'une infection, le retrait d'un DIU nécessite la mise en œuvre d'une prophylaxie antibiotique de l'endocardite lente.

Selun les directives cliniques de 1997 de la *American Health Association* en ce qui concerne la prévention de l'endocardite bactérienne (endocardite lente), la prophylaxie antibiotique n'est pas nécessaire avant l'insertion d'un DIU en l'absence d'une infection évidente<sup>52</sup>. Toutefois, en présence d'une infection, le retrait d'un DIU nécessite la mise en œuvre d'une prophylaxie antibiotique de l'endocardite lente.

## **SUIVI**

Une consultation de suivi devrait être prévue à la suite de l'insertion. Cette consultation permettrait au professionnel de la santé de s'assurer de l'absence de toute infection et de procéder à une évaluation des saignements et de la satisfaction de la patiente et de son partenaire, en plus de lui offrir l'occasion de souligner l'importance du recours aux condoms aux fins de la protection contre les ITS et le VIH. À la suite de cette consultation, l'utilisatrice de DIU devrait continuer de se soumettre à un examen gynécologique de dépistage, tout comme n'importe quelle femme active sur le plan sexuel.

On devrait aviser les utilisatrices de DIU de communiquer avec leur fournisseur des soins de santé en présence de l'une des situations suivantes :

- L'utilisatrice ne sent plus les fils du DIU.
- L'utilisatrice ou son partenaire peut sentir l'extrémité inférieure du DIU.
- L'utilisatrice croit être enceinte.
- L'utilisatrice ressent des douleurs abdominales persistantes, fait de la fièvre ou présente un écoulement vaginal inhabituel.
- L'utilisatrice ou son partenaire ressent de la douleur ou un malaise au cours des relations sexuelles.
- L'utilisatrice présente une modification soudaine de ses règles.
- L'utilisatrice souhaite que le dispositif soit retiré ou planifie une grossesse.

## **INTERVENTIONS EN CAS DE DIFFICULTÉ**

### **I. PERTE DES FILS**

Lorsqu'une utilisatrice de DIU n'est plus en mesure de palper les fils de ce dernier, un examen doit être mené à l'aide d'un spéculum. Si les fils ne sont pas aperçus dans l'orifice cervical, il est possible que le dispositif ait été expulsé, qu'il ait perforé la paroi utérine ou que ses fils aient été aspirés dans le canal cervical. La possibilité d'une grossesse devrait alors être écartée. Une fois la grossesse écartée, le canal cervical devrait être exploré (à l'aide d'un écouvillon, d'une brosse cytologique, de forceps ou d'un instrument semblable) en vue d'y repérer les fils. Si ces derniers demeurent introuvables, l'échographie constitue la

méthode privilégiée pour déterminer l'emplacement du DIU. Si ce dernier est repéré au sein de l'utérus, il peut être laissé *in situ*. Si le DIU n'est pas repéré au sein de l'utérus ou du pelvis, une radiographie simple de l'abdomen devrait être effectuée afin de déterminer s'il en est venu à perforer la paroi utérine. Tant le SIU-LNG que le DIU de cuivre sont radio-opaques.

## 2. GROSSESSE EN PRÉSENCE D'UN DIU

Une fois le diagnostic de grossesse ectopique écarté, le professionnel de la santé doit chercher à connaître les souhaits de la patiente en ce qui concerne la poursuite de la grossesse. Si elle souhaite mettre fin à la grossesse, le dispositif ne devrait pas être retiré avant l'avortement. Si elle souhaite mener sa grossesse à terme, le DIU devrait être retiré dans la mesure du possible. Si les fils sont visibles, il faut leur appliquer une légère traction afin de retirer le dispositif; s'ils ne le sont pas, il faut alors procéder avec précaution à l'exploration du canal cervical. Si aucun fil n'est repéré, la possibilité d'une perforation doit être envisagée. Le recours à une échographie pelvienne constitue la meilleure façon d'écarter une telle possibilité. Malgré l'existence de rapports décrivant le retrait avec succès du DIU par voie hystéroscopique au premier trimestre<sup>53,54</sup>, aucune tentative de retrait n'est habituellement mise en œuvre si le dispositif demeure dans l'utérus. Toutefois, la récupération du DIU au moment de l'accouchement devrait alors faire l'objet d'une mention au dossier.

## 3. AMÉNORRHÉE OU RETARD DES MENSTRUATIONS

Il faut alors écarter la possibilité d'une grossesse. Une fois la grossesse écartée, il faut procéder à l'examen de la patiente comme pour toute femme (portant un DIU ou non) dans la même situation. Il est possible que jusqu'à 35 % des utilisatrices de SIU-LNG connaissent une aménorrhée<sup>1,20,29</sup>. Si l'on parvient à confirmer le positionnement approprié du SIU-LNG, il n'est pas nécessaire de procéder à nouveau à un test de grossesse. Si l'on détermine que l'utilisatrice de DIU est en ménopause, le dispositif devrait être retiré.

## 4. DOULEUR ET SAIGNEMENTS ANORMAUX

Il est possible que les utilisatrices de DIU connaissent une augmentation du volume des saignements menstruels, avec ou sans intensification des crampes menstruelles. En présence d'une perforation ou d'une expulsion partielle, le dispositif devrait être retiré et l'on devrait songer à l'insertion d'un autre DIU. Au cours des quelques premiers mois à la suite de l'insertion, des douleurs et des pertes vaginales légères peuvent également survenir entre les règles. Une fois l'expulsion partielle, la perforation, la grossesse et l'infection écartées, le recours à un traitement aux AINS peut s'avérer utile pour contrer ces symptômes. Le nombre de jours au cours desquels l'on constate des saignements ou des pertes vaginales légères diminue habituellement avec le temps<sup>1</sup>. Si la douleur ou les saignements persistent ou s'ag-

gravent, le retrait du DIU doit être envisagé.

Avant l'insertion d'un DIU, les patientes devraient être avisées des modifications potentielles de leurs saignements, ainsi que de la nature des symptômes d'infection.

## 5. RETRAIT DIFFICILE DU DIU

Le retrait d'un DIU peut habituellement être accompli en agrippant les fils à l'aide d'une pince circulaire et en exerçant une légère traction. Si les fils ne peuvent être repérés, des manœuvres telles que celles qui ont été décrites précédemment peuvent être utilisées pour les localiser. Si d'autres manœuvres sont requises, le recours à un bloc paracervical peut être envisagé. Une sonde utérine peut être insérée dans la cavité endométriale afin de localiser le DIU. La dilatation du col peut s'avérer nécessaire. Une fois localisé, le DIU peut par la suite être agrippé à l'aide d'une petite pince à préhension dirigée vers lui. Si le retrait n'est pas facilement réalisable, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une visualisation directe du DIU par échographie ou hystéroscopie. À l'occasion, le recours à une anesthésie générale peut s'avérer nécessaire pour procéder au retrait d'un DIU.

## 6. CONSTATATION D'UNE ITS EN PRÉSENCE D'UN DIU

Lorsque l'on constate la présence d'une cervicite gonococcique ou à Chlamydia, l'utilisatrice de DIU (et ses partenaires sexuels) doit faire l'objet d'un traitement antibiotique approprié. Si l'on constate la présence de symptômes d'infection pelvienne, il faut retirer le dispositif après avoir préalablement traité la patiente à l'aide d'antibiotiques. Celle-ci devrait alors bénéficier de services de counseling au sujet de l'utilisation d'un mode de contraception barrière pour la prévention des ITS.

## 7. CONSTATATION DE LA PRÉSENCE D'ORGANISMES DE TYPE ACTINOMYCES PAR FROTTIS DE PAP

Bien que Actinomyces soit considéré comme un organisme vaginal commensal<sup>55</sup>, il peut être associé à une infection franche. Jusqu'à 20 % des frottis cervicaux pratiqués chez les utilisatrices à long terme de DIU de cuivre indiquent la présence de Actinomyces; par contre, cela n'est constaté que chez jusqu'à 3% des utilisatrices de SIU-LNG<sup>56</sup>. Cependant, lorsque l'on procède à des mises en culture, seulement 40 % des femmes dont le frottis de Pap révèle la présence d'organismes de type Actinomyces s'avèrent colonisées. Il n'est peut-être pas nécessaire de procéder au retrait du DIU chez les femmes dont le frottis de Pap révèle la présence de Actinomyces<sup>55</sup>. Chez la patiente asymptomatique, il est raisonnable de laisser le DIU en place, d'effectuer un suivi à l'aide de frottis de Pap et d'examen pelviens annuels, et de la mettre garde au sujet des symptômes potentiels de l'infection pelvienne. Si le recours à un traitement est souhaité par la patiente et son fournisseur de soins, une antibiothérapie à la pénicilline G, à la tétracycline ou à la doxycycline peut être administrée. Chez la patiente symptomatique,

le DIU devrait être retiré à la suite de l'administration d'une précharge d'antibiotiques. En présence d'une infection grave, la patiente doit être hospitalisée, bénéficier d'un traitement contre l'infection pelvienne, ainsi que faire l'objet d'un examen cherchant à déceler la présence possible d'un abcès.

## DÉCLARATIONS SOMMAIRES

1. Chez les femmes qui ne présentent qu'un faible risque de contracter une ITS, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin peut se révéler une excellente option en matière de contraception. Les taux d'efficacité du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel approchent ceux de la stérilisation chirurgicale; il s'agit donc d'une excellente solution de rechange à cette dernière pour les femmes à la recherche d'un moyen de contraception à long terme. (Niveau II-2)
2. Les DIU de cuivre (Nova-T et Flexi-T 300) et le SIU-LNG (Mirena) permettent une contraception efficace pendant cinq ans. (Niveau I)
3. Le risque de présenter une infection des voies génitales après le premier mois d'utilisation d'un DIU est faible. Il semble y avoir une relation inverse entre le risque d'infection et le temps écoulé depuis l'insertion du DIU. Bien que le risque d'infection pelvienne au cours du premier mois à la suite de l'insertion d'un DIU connaisse une légère hausse, le risque absolu demeure bas. C'est bien l'exposition aux ITS, et non le recours à un DIU en tant que tel, qui est responsable des infections pelviennes qui surviennent à la suite du premier mois d'utilisation. (Niveau II-2)
4. Les deux types de DIU offrent une excellente efficacité en matière de contraception (niveau 1). De plus, il est possible que le DIU de cuivre entraîne une baisse du risque de cancer de l'endomètre (niveau II-2) et que le SIU à libération de lévonorgestrel constitue une solution de rechange acceptable à l'hystérectomie (en entraînant une diminution de la ménorragie et une hausse des concentrations en hémoglobine). (Niveau I)

## RECOMMANDATIONS

1. **Les professionnels de la santé offrant des services de planification familiale devraient posséder une bonne connaissance de l'utilisation des dispositifs intra-utérins (DIU). (Catégorie A)**
2. **Du personnel adéquatement formé, au sein d'installations dotées du matériel approprié, devrait être disponible afin d'assurer l'accès aux DIU pour les femmes qui souhaitent avoir recours à ce moyen de contraception. (Catégorie A)**

## RÉFÉRENCES

1. Andersson K, Odland V, Rybo G. « Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova-T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial », *Contraception*, vol. 49, 1994, p. 56-72.
2. Sans auteur. « The TCu380A, TCu220C, multiload 250 and Nova T IUDs at 3,5 and 7 years of use--results from three randomized multi-centre trials. World Health Organization. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on the Safety and Efficacy of Fertility Regulating Methods », *Contraception*, vol. 42, 1990, p. 141-58.
3. Videlo-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kessuru E. « Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD, and levonorgestrel releasing IUD », *Contraception*, vol. 36, 1987, p. 217-26.
4. Stanford J, Mikolajczyk R. « Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, 2002, p. 1699-1708.
5. Sivin I. « IUDs are contraceptives, not abortifacients: a comment on research and belief », *Stud Fam Plann*, vol. 20, 1989, p. 355-9.
6. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. « Mechanisms of action in intrauterine devices », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 51, n° 12 (suppl.), 1996, p. S42-S51.
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, Canfield RE. « Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay », *Fertil Steril*, vol. 47, 1987, p. 265-9.
8. Critchley HO, Wang H, Jones RL, Kelly RW, Drudy TA, Gebbie AE et coll. « Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 1218-24.
9. Zhu P, Liu X, Luo H, Gu Z, Cheng J, Xu R et coll. « The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 970-5.
10. Jonsson B, Landgren B, Eneroth P. « Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus », *Contraception*, vol. 43, 1991, p. 447-58.
11. Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T. « Ovarian function in amenorrhoeic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing device », *Fertil Steril*, vol. 41, 1984, p. 52-5.
12. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. « Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD », *Contraception*, vol. 42, 1990, p. 51-66.
13. Organisation mondiale de la santé. « Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use », 2<sup>e</sup> éd., Genève, OMS, 2001.
14. Benschushan A, Paltiel O, Rojansky N, Brzezinski A, Laufer N. « IUD use and the risk of endometrial cancer », *Eur J Obstet Gynecol*, vol. 105, 2002, p. 166-9.
15. Andersson JK, Rybo G. « Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 690-4.
16. Barrington JW, Bowens-Simpkins P. « The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 104, 1997, p. 614-6.
17. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. « Randomized comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 105, 1998, p. 592-8.
18. Istre O, Trolle B. « Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection », *Fertil Steril*, vol. 76, 2001, p. 304-9.
19. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. « Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Cochrane Methodology Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 4, 2003.
20. Ronnerdag M, Odland V. « Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system: a follow-up study over 12 years of continuous use », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 78, 1999, p. 716-21.
21. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J et coll. « Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy », *BMJ*, vol. 316, 1998, p. 1122-6.
22. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et

- coll. « Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial », *Lancet*, vol. 357, 2001, p. 273-7.
23. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. « Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling », *Semin Reprod Med*, vol. 19, 2001, p. 365-72.
  24. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F et coll. « Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 356, 2000, p. 1698-9.
  25. Fong YF, Singh K. « Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient », *Contraception*, vol. 60, 1999, p. 51-3.
  26. Starczewski A, Iwanicki M. « Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhea secondary to uterine fibroids », *Ginek Pol*, vol. 71, 2000, p. 1221-5.
  27. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. « The influence of the Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status », *Contraception*, vol. 52, 1995, p. 175-9.
  28. Larsson G, Milsom I, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. « The long-term effects of copper surface area on menstrual blood loss and iron status in women fitted with an IUD », *Contraception*, vol. 48, 1993, p. 471-80.
  29. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyörala T, Terho J et coll. « Effective contraception with levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12 month report of a European multinational study », *Contraception*, vol. 36, 1987, p. 169-79.
  30. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. « Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system », *Obstet Gynecol*, vol. 99, 2002, p. 08-13.
  31. Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. « The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 3379-83.
  32. Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T, Lahteenmaki P. « Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles », *Fertil Steril*, vol. 68, 1997, p. 59-64.
  33. Organisation mondiale de la santé. *Mechanism of action, safety, and efficacy of intrauterine devices. Technical Report Series, 753*, Genève, OMS, 1987.
  34. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. « Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? », *Contraception*, vol. 67, 2003, p. 53-6.
  35. Tietze C. « Evaluation of intrauterine devices: ninth progress report of the Cooperative Statistical Program », *Stud Fam Plann*, vol. 55, 1970, p. 1-40.
  36. Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT. « Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease », *Obstet Gynecol*, vol. 62, 1983, p. 1-6.
  37. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. « Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective », *Lancet*, vol. 339, 1992, p. 785-8.
  38. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. « Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infections: three years' comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices », *Obstet Gynecol*, vol. 77, 1991, p. 261-4.
  39. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S et coll. « Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T380 Ag IUD », *Contraception*, vol. 44, 1991, p. 473-80.
  40. Bahamondes L, Diaz J, Marchi NM, Petta CA, Cristofolletti ML, Gomez G. « Performance of copper intrauterine devices when inserted after an expulsion », *Hum Reprod*, vol. 10, 1995, p. 2917-8.
  41. Zhang J, Feldblum PJ, Chi IC, Farr MG. « Risk factors for copper-T IUD expulsion: an epidemiological analysis », *Contraception*, vol. 46, 1992, p. 427-33.
  42. United Kingdom Family Planning Research Network. « Pregnancy outcome associated with the use of IUDs », *Br J Fam Plann*, vol. 15, 1989, p. 7-10.
  43. Chaim W, Mazor M. « Pregnancy with an intrauterine device in situ and preterm delivery », *Arch Gynecol Obstet*, vol. 252, 1992, p. 21-4.
  44. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzman-Rodriguez R. « Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women », *N Engl J Med*, vol. 345, n° 8, 2001, p. 561-7.
  45. Grimes DA. « Intrauterine devices and infertility: sifting through the evidence », *Lancet*, vol. 358, n° 9275, le 7 juillet 2001, p. 6-7.
  46. Jovanovic R, Barone CM, Van Natta FC, Congema E. « Preventing infection related to insertion of an intrauterine device », *J Reprod Med*, vol. 33, 1988, p. 347-52.
  47. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. « The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, n° 4, avril 1996, p. 1161-8.
  48. Sturridge F, Guillebaud J. « A Risk-Benefit Assessment of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System », *Drug Safety*, vol. 15, n° 6, 1996, p. 430-440.
  49. White MK, Ory HW, Rooks JB, Rochat RW. « Intrauterine device termination rates and the menstrual cycle day of insertion », *Obstet Gynecol*, vol. 55, 1980, p. 220-4.
  50. Grimes D, Schulz K, van Vliet H, Stanwood N. « Immediate post-partum insertion of intrauterine devices (Cochrane Methodology Review) », dans : *The Cochrane Library*, (numéro 4), 2003.
  51. Grimes DA, Schulz KF. « Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion (Cochrane Methodology Review) », dans : *The Cochrane Library*, (numéro 2), 2001.
  52. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et coll. « Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association », *JAMA*, vol. 277, 1997, p. 1794-1801.
  53. Assaf A, Gohar M, Saad S, el-Nashar A, Abdel Aziz A. « Removal of intrauterine devices with missing tails during early pregnancy », *Contraception*, vol. 45, 1992, p. 541-6.
  54. Hucke J, Campo RL, Kozlowski P, De Bruyne F. « Experience with hysteroscopy or ultrasound-controlled removal of an intrauterine spiral with no visible thread in early pregnancy », *Geburtshilfe Frauenheilkd*, vol. 51(1), 1991, p. 31-3.
  55. Lippes J. « Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, n° 2 (partie 1), 1999, p. 265-9.
  56. Merki-Feld GS, Lebeda E, Hogg B, Keller PJ. « The incidence of actinomycetes-like organisms in Papanicolaou-stained smears of copper- and levonorgestrel-releasing intrauterine devices », *Contraception*, vol. 61, 2000, p. 365-8.