



INAMI

Réunion de Consensus INAMI - 16 mai 2013

Usage adéquat de la contraception hormonale



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITE
SERVICE DES SOINS DE SANTE**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

USAGE ADÉQUAT DE LA CONTRACEPTION HORMONALE

Revue systématique de la
littérature scientifique:
document de synthèse

Réunion de consensus

16 mai 2013

AUDITORIUM LIPPENS (BIBLIOTHEQUE ROYALE)
BRUXELLES

Cette analyse de la littérature a été effectuée par vzw Farmaka asbl et a été suivie par un comité de lecture.

Chercheurs

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*
Hilde Habraken Lic, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Gerben Vandermeiren MD, *vzw Farmaka asbl*
Dominique Boudry MD, *vzw Farmaka asbl*
Joachim Vandenhoven MD, *vzw Farmaka asbl*

Comité de lecture

Prof Dr Corinne Bouüaert (ULg)
Prof Dr Lieve Peremans (UA)
Dr Anne Verougstraete (ULB)
Prof Dr Steven Weyers (UGent)

Secrétariat et informatique

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Traduction

Dynamics Translations
Wilkens c.s.
Miles Medical Translations

TABLE DES MATIÈRES

ABBRÉVIATIONS	5
1. MÉTHODOLOGIE	7
1.1. INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION	7
1.1.1. <i>Questions du jury</i>	7
1.1.2. <i>Mission du groupe littérature</i>	8
1.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	13
1.2.1. <i>Principes de recherche systématique</i>	13
1.2.2. <i>Détails concernant la stratégie de recherche</i>	14
1.3. PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	17
1.4. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES	17
1.5. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	22
2. RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE REVUE DE LA LITTÉRATURE	25
3. GUIDELINES	27
3.1. CRITERIA FOR GUIDELINE SELECTION.....	27
3.2. SELECTED GUIDELINES	27
3.3. – 3.7. SUMMARY OF GUIDELINES	29
3.8. CONCLUSIONS FROM GUIDELINES	30
3.8.1. <i>Conclusions – Practical considerations</i>	30
3.8.2. <i>Conclusions - Non-contraceptive benefits</i>	32
3.8.3. <i>Conclusions - Special situations</i>	33
3.8.4. <i>Conclusions - Emergency contraception</i>	34
4. RÉSUMÉ DES RESULTATS: CONTRACEPTION HORMONALE: EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ	35
4.1. ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES.....	37
4.1.1. <i>Pilules estroprogestatives: comparaison des différents progestatifs</i>	37
4.1.2. <i>Pilules estroprogestatives avec éthinylestradiol 20µg versus >20µg</i>	42
4.1.3. <i>Pilules estroprogestatives: triphasiques versus monophasiques.</i>	48
4.1.4. <i>Pilules estroprogestatives: quadriphasiques versus monophasiques</i>	54
4.1.5. <i>Associations estroprogestatives: patch versus pilule.</i>	56
4.1.6. <i>Associations estroprogestatives: anneau vaginal versus pilule</i>	59
4.1.7. <i>Pilules estroprogestatives avec nomégestrol acétate versus drospirénone</i>	64
4.1.8. <i>Associations estroprogestatives: prise continue versus prise cyclique</i>	66
4.1.9. <i>Associations estroprogestatives: effet sur le poids</i>	68
4.1.10. <i>Pilules estroprogestatives avec drospirénone: effet sur la tension artérielle</i>	74
4.2. PILULE À BASE DE PROGESTATIF SEUL.....	75
4.2.1. <i>Désogestrel-75µg versus lévonorgestrel-30µg</i>	75
4.2.2. <i>Pilule progestative versus pilule estroprogestative</i>	76
4.3. PIQÛRE CONTRACEPTIVE À BASE DE PROGESTATIF SEUL	78
4.3.1. <i>Dispositif intra-utérin cuivre versus médroxyprogestérone acétate dépôt (ou association estroprogestative)</i>	78
4.3.2. <i>Médroxyprogestérone acétate dépôt: administration sous-cutanée versus intramusculaire</i>	80
4.4. SYSTÈME INTRA-UTÉRIN AU LÉVONORGESTREL	81
4.4.1. <i>Système intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu >250mm²)</i>	81
4.4.2. <i>Système intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu ≤250mm²)</i>	83
4.4.3. <i>Système intra-utérin au lévonorgestrel versus pilules estroprogestatives</i>	85

4.5. IMPLANT À BASE DE PROGESTATIF SEUL.....	86
4.6. DÉBUT IMMÉDIAT VERSUS DÉBUT LORS DE LA MENSTRUATION SUIVANTE D'UNE CONTRACEPTION HORMONALE	87
4.6.1. Début immédiat versus début classique de la pilule estroprogestative	87
4.6.2. Début immédiat versus début classique de médorogestérone acétate IM	88
5. RÉSUMÉ DES RESULTATS: CONTRACEPTION HORMONALE: INDICATIONS SPÉCIFIQUES	89
5.1. DYSMÉNORRHÉE	91
5.1.1. Dysménorrhée. Pilule estroprogestative versus placebo	91
5.1.2. Dysménorrhée. Pilule estroprogestative versus pilule estroprogestative.....	91
5.2. MÉNORRAGIE.....	93
5.2.1. Ménorragie. Pilule estroprogestative versus placebo	93
5.2.2. Ménorragie. Système intra-utérin au lévonorgestrel versus pilule estroprogestative	95
5.3. ACNÉ.....	97
5.3.1. Acné. Association estroprogestative versus placebo	97
5.3.2. Acné. Association estroprogestative versus association estroprogestative	98
5.4. KYSTES OVARIENS FONCTIONNELS.....	102
5.4.1. Kystes ovariens fonctionnels. Association estroprogestative versus temporisation (watchful waiting)	102
5.5. SYNDROME PRÉMENSTRUEL	103
5.5.1. Syndrome prémenstruel. Association estroprogestative versus association estroprogestative.....	103
5.6. ENDOMÉTRIOSE	104
5.6.1. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative continue versus placebo	104
5.6.2. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative cyclique versus continue versus placebo ou pas de traitement	105
5.7. PÉRIMÉNOPAUSE	107
5.8. FIBROMES UTÉRINS.....	107
6. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : CONTRACEPTION D'URGENCE	109
6.1. CONTRACEPTION D'URGENCE. LÉVONORGESTREL VERSUS ULIPRISTAL	111
6.2. CONTRACEPTION D'URGENCE: "ADVANCE PROVISION" VERSUS "STANDARD CARE"	113
7. ÉTUDES OBSERVATIONELLES. CONTRACEPTION HORMONALE: EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES MAIS RARES	115
7.1. RISQUE GÉNÉRAL DE CANCER.....	117
7.2. RISQUE ACCRU DE CANCER DU SEIN	119
7.2.1. Généralités	119
7.2.2. Femmes avec une anamnèse familiale positive de cancer du sein	122
7.2.3. Progestatif seul.....	123
7.3. RISQUE ACCRU DE CANCER DU COL DE L'UTERUS.....	125
7.4. DIMINUTION DU RISQUE DE CANCER ENDOMETRIAL	127
7.5. CANCER OVARIEN: DIMINUTION DU RISQUE	128
7.6. CANCER COLORECTAL: DIMINUTION DU RISQUE	130
7.7. AFFECTIONS HÉPATIQUES BÉNIGNES ET MALIGNES	132
7.8. RISQUE ACCRU DE THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE	134
7.8.1. Associations estroprogestatives	134
7.8.2. Progestatif seul.....	138
7.9. HYPERTENSION ARTERIELLE	140
7.10. RISQUE ACCRU D'INFARCTUS DU MYOCARDE.....	140
7.10.1. Associations estroprogestatives	140
7.10.2. Progestatif seul.....	142

7.11. RISQUE ACCRU D' ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	143
7.11.1. associations estroprogestatives	143
7.11.2. Progestatif seul.....	144
7.12. MORTALITE CARDIOVASCULAIRE.....	146
7.13. MORTALITE « TOUTES CAUSES »	147
8. EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE	149
8.1. EFFETS INDÉSIRABLES DES ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES À USAGE CONTRACEPTIF.....	151
8.1.1. Toutes les associations estroprogestatives	151
8.1.2. Préparations combinées à base de drospirénone.....	152
8.1.3. Préparations combinées à base de estradiol.....	152
8.1.4. Estroprogestatifs transdermiques (Evra [®]).....	153
8.1.5. Estroprogestatifs vaginaux (Nuvaring [®]).....	153
8.1.6. Cyprotérone + éthinyloestradiol (Diane-35 [®] et autres produits similaires).....	153
8.2. EFFETS INDÉSIRABLES DES PROGESTATIFS À USAGE CONTRACEPTIF	154
8.2.1. Minipilule (POP).....	154
8.2.2. Piqûre contraceptive (Depo-Provera [®] i.m. ; Sayana [®] s.c.).....	154
8.2.3. Implant (Implanon [®]).....	154
8.2.4. DIU hormonal (Mirena [®])	154
8.3. EFFETS INDÉSIRABLES D'UNE CONTRACEPTION D'URGENCE (MORNING-AFTER PILL)	155
8.3.1. Lévonorgestrel (Norlevo [®] , Postinor [®]).....	155
8.3.2. Ulipristal (EllaOne [®]).....	155
RÉFÉRENCES	157
ANNEX: UK MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE	173

ABBREVIATIONS

AE: adverse events
AMI: acute myocardial infarction
AVC : accident vasculaire cérébrale
BMI: body mass index
CHC: combined hormonal contraception
CI : confidence interval
CMA: chlormadinone acétate
COC: combined oral contraceptive(s)
COCP: combined oral contraceptive pill
CPA: cyproterone acétate
Cu: cuivre
Cu-DIU : dispositif intra utérin Cuivre
Cu-IUD: copper intra-uterine device
CVA: cerebrovascular accident
DB: double blind = double aveugle
DIU: dispositive intra-utérin
DMPA: depot medroxyprogesterone acétate
DNG: diénogest
DRSP: drospirénone
DSG: désogestrel
E2: estradiol
E2V: estradiol valérate
EBM: evidence based medicine
EC: emergency contraception = contraception d'urgence
EE: éthinylestradiol
FSH: Follicle stimulating hormone
FU: follow-up
GP: general practitioner, general practice
GSD: gestodène
GTD: gestodène
HRT: hormone replacement therapy
IC: intervalle de confiance
IM: intramuscular
ITT: intention-to-treat analysis
IUCD: copper-containing intrauterine device
IUD: intra-uterine device
IUS: intra-uterine system
LNG: lévonorgestrel
LNG-IUS: lévonorgestrel intra-uterine system
MA: meta-analysis = méta-analyse
MD : mean difference

MI: myocardial infarction
n: number of patients = nombre de patients
N: number of studies = nombre d'études
NA: not applicable
NET: norethindrone = noréthisterone
NETA: norethindrone acétate
NGM: norgestimate
NOMAC= nomégestrol acétate
NR: not reported
NS: not statistically significant
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug = AINS
NT: no statistical test
OC: (combined) oral contraception
OCP : oral contraceptive pill
OL: open label
OR : odds ratio
OTC: over the counter
p= p-value statistical test
PE: primary endpoint
PG: parallel group (RCT)
PID: pelvic inflammatory disease
Pla: placebo
PMS: premenstrual syndrome
PO: primary outcome
POInj: progestogen-only injectables
POP: progestogen-only pill
RCT: randomized controlled trial
RR: relative risk, rate ratio
SB: single blind
SC: subcutaneous
SIU: système intra-utérin
SR: systematic review
SS: statistically significant
STD: sexually transmitted disease
STI: sexually transmitted infection
TCu: T-shaped copper (IUD)
TNR: statistical test not reported
UKMEC: UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use
UPA: ulipristal
VAS: visual analogue scale
VTE: venous thrombo-embolism

1. Méthodologie

1.1. Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature est exécutée en préparation à la conférence de consensus sur « Usage adéquat de la contraception hormonale » qui se tiendra le 16 mai 2013.

1.1.1. Questions du jury

Les questions du jury sont formulées ainsi par le comité d'organisation de l'INAMI:

1. **Types de contraceptifs hormonaux et efficacité respective**

Question 1

Pour les différents moyens contraceptifs hormonaux, quelles sont :

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

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

Question 2

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

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

3. **Aspects pratiques**

Question 3

Bonne utilisation des différents moyens contraceptifs hormonaux

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

4. Sécurité de la contraception hormonale

Question 4

Sécurité de la contraception hormonale (cancers)

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

Sécurité de la contraception hormonale (affections non cancéreuses)

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

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

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

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

5. Choix du moyen contraceptif hormonal dans la pratique

Question 5

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

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

6. Contraception hormonale adaptée à certaines situations

Question 6

Quelles sont les contraceptions hormonales à recommander en cas de :

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

7. Contraception d'urgence

Question 7

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

7.2. *Le recours à une contraception d'urgence répétée peut-elle être envisagée ?*

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

1.1.2. Mission du groupe littérature

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche de littérature :

- Discuter de recommandations sélectionnées pour toutes les questions adressées au jury. Le rapport britannique « Medical Eligibility Criteria 2009 » (critères d'admissibilité médicale 2009) sera joint en annexe.

- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) (et les grandes études observationnelles pour les critères d'évaluation de sécurité rares) portant sur les populations, les comparaisons et les critères d'évaluation suivants :

Population examinée

Les populations suivantes doivent être examinées

Contraception hormonale

- Femmes nécessitant une contraception
- Femme nécessitant ou non une contraception et présentant l'un des troubles suivants :
 - o Cycle menstruel irrégulier (nécessité de contrôler le cycle)
 - o Dysménorrhée
 - o Ménorragie
 - o Acné
 - o Kystes ovariens fonctionnels
 - o Syndrome prémenstruel
 - o Périménopause
 - o Endométriose, évolutive ou post-chirurgicale
 - o Fibromes utérins

Contraception d'urgence

- Femmes à risque de grossesse non désirée, nécessitant une contraception d'urgence

Interventions/comparaisons

Contraception hormonale

Toutes les études qui comparent un agent contraceptif hormonal à un autre ou au dispositif intra-utérin (DIU) en cuivre seront sélectionnées.

Pour certaines indications spécifiques (voir liste des affections médicales ci-dessus), les comparaisons avec le placebo ou l'absence de traitement seront également sélectionnées.

Contraception d'urgence

Méthodes hormonales actuellement commercialisées, comparées entre elles ou comparées au dispositif intra-utérin (DIU) en cuivre. La méthode de Yuzpe est exclue.

Seuls les produits ayant une indication enregistrée en Belgique seront pris en considération. Ces produits sont énumérés ci-après :

Contraception hormonale combinée	
Contraception orale combinée	Monophasique <ul style="list-style-type: none"> éthinyloestradiol 0,035 mg + noréthistérone 1 mg éthinyloestradiol 0,05 mg + lévonorgestrel 0,125 mg éthinyloestradiol 0,03 mg + lévonorgestrel 0,15 mg éthinyloestradiol 0,02 mg + lévonorgestrel 0,1 mg éthinyloestradiol 0,035 mg + norgestimate 0,25 mg éthinyloestradiol 0,03 mg + désogestrel 0,15 mg éthinyloestradiol 0,02 mg + désogestrel 0,15 mg éthinyloestradiol 0,03 mg + gestodène 0,075 mg éthinyloestradiol 0,02 mg + gestodène 0,075 mg éthinyloestradiol 0,015 mg + gestodène 0,06 mg (24 active+4 pla) éthinyloestradiol 0,03 mg + drospirénone 3 mg éthinyloestradiol 0,02 mg + drospirénone 3 mg (24 active +4 pla) or (21 active (+/-7 pla) éthinyloestradiol 0,03 mg + chlormadinone, acétate 2 mg estradiol 1,5 mg + nomégestrol, acétate 2,5 mg
	Biphasique <ul style="list-style-type: none"> [I éthinyloestradiol 0,04 mg + désogestrel 0,025 mg II éthinyloestradiol 0,03 mg + désogestrel 0,125 mg]
	Triphasique <ul style="list-style-type: none"> [I éthinyloestradiol 0,03 mg + lévonorgestrel 0,05 mg II éthinyloestradiol 0,04 mg + lévonorgestrel 0,075 mg III éthinyloestradiol 0,03 mg + lévonorgestrel 0,125 mg] [I éthinyloestradiol 0,03mg + gestodène 0,05 mg II éthinyloestradiol 0,04 mg + gestodène 0,07 mg III éthinyloestradiol 0,03 mg + gestodène 0,1 mg] [I éthinyloestradiol 0,035 mg + noréthistérone 0,5 mg II éthinyloestradiol 0,035 mg + noréthistérone 0,75 mg III éthinyloestradiol 0,035 mg + noréthistérone 1 mg]
	Quadriphasique <ul style="list-style-type: none"> [I estradiol, valérate 3 mg II estradiol, valérate 2mg + diénogest 2 mg III estradiol, valérate 2mg + diénogest 3 mg IV estradiol, valérate 1 mg V placebo]
	Estroprogestatifs transdermiques <ul style="list-style-type: none"> éthinyloestradiol 0,034 mg + norelgestromine 0,203 mg / 24 h
Anneau vaginal estroprogestatif <ul style="list-style-type: none"> éthinyloestradiol 0,015 mg + étonogestrel 0,12 mg / 24 h 	

Contraception à progestatif seul	
- Progestatifs oraux (« minipilule »)	<ul style="list-style-type: none"> désogestrel 0.075mg lévonorgestrel 0.03mg
- Préparations injectables à progestatif seul	<ul style="list-style-type: none"> acétate de médroxyprogestérone 104 mg/3m SC acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3m IM
- Implant à progestatif seul	<ul style="list-style-type: none"> étonogestrel 68 mg SC
- Dispositif intra-utérin (« stérilet hormonal »)	<ul style="list-style-type: none"> système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU) 52 mg

Contraception hormonale d'urgence	
<ul style="list-style-type: none"> Lévonorgestrel 2 x 0,75 mg ou 1 x 1,5 mg Ulipristal 30 mg 	

Critères de jugement

Les critères d'évaluation suivants doivent être débattus

- Grossesse
- Observance du traitement
- Irrégularités hémorragiques : hémorragies intermenstruelles, spotting, contrôle du cycle
- Poids
- Céphalées
- Modifications de l'humeur
- Libido
- Réactions locales spécifiques à la méthode
- Ménorragie
- Dysménorrhée
- Acné
- Kystes ovariens fonctionnels
- Syndrome prémenstruel
- Symptômes périménopausiques
- Douleurs liées à une endométriose ou progression de l'endométriose
- Cancer ; cancers gynécologiques : de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre, du sein
- Cancer ; autres : hépatique, colorectal
- Affection cardiovasculaire (y compris hypertension, hyponatrémie, hyperkaliémie pour la contraception orale combinée contenant de la drospirénone)
- Maladie thromboembolique veineuse
- Mortalité

Critères d'étude

- Efficacité
 - Design d'étude
 - RCT
 - Étude ouverte autorisée. Trop peu d'études évaluant la contraception hormonale sont conduites en aveugle. De nombreuses études consacrées à la contraception hormonale sont menées en ouvert, et celles-ci sont sélectionnées dans toutes les synthèses méthodiques et méta-analyses. Nous avons donc choisi d'inclure les études ouvertes dans notre revue de la littérature.
 - Durée d'étude: minimum 6 mois de traitement
 - Nombre minimum de participants : minimum 100 pour les deux bras d'étude. Dans les études à bras multiples était évalué le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette revue de la littérature.

- Sécurité:
 - Informations issues des RCTs précitées
 - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15 th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas.
 - Informations supplémentaires issues de grandes études d'observation. Par ordre de préférence, nous incluons les synthèses méthodiques et méta-analyses des études de cohorte prospectives ou les études prospectives uniques. Si aucune preuve n'est disponible pour les critères d'évaluation sélectionnés, nous incluons les synthèses méthodiques et méta-analyses des études rétrospectives (aussi cas/témoins).

Guides de Pratique Clinique (GPC)

Uniquement les GPC évoquant des niveaux de preuves / recommandation

Uniquement les GPC à partir de 2008

Les GPC sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Sommaire des points communs et des contradictions.

Indiquer si d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...) ou des patients ont contribué à/évalué les GPC, et si ces GPC s'adressent à ces groupes.

1.2. Stratégie de recherche

1.2.1. Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente:

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en plus les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ the Cochrane Library,...) qui fournissent des réponses aux questions de recherche. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnées comme document de base. Les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.

Les *banques de données électroniques* suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Des recherches manuelles ont été effectuées à partir d'autres sources: les références bibliographiques données dans les publications pertinentes sur le sujet, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le Geneesmiddelenbulletin (Pays-Bas), les Folia Pharmacotherapeutica (Belgique), la Revue Prescrire (France), Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume-Uni), Therapeutics Letter (Canada), Formul R/info (Belgique), Arzneimittelbrief (Allemagne),....

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers des recommandations nationales et internationales les plus consultées, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de recommandations', tels que la National Guideline Clearinghouse.

1.2.2. Détails concernant la stratégie de recherche

Aucune synthèse méthodique n'a pu répondre à toutes nos questions de recherche. Nous avons donc utilisé comme base une combinaison d'informations issues des recommandations de la FSRH, des revues systématiques Cochrane et Clinical Evidence.

Nous avons ensuite recherché dans Medline (Pubmed) les RCT publiées après la date de recherche de ces publications.

Recommandations de la FSRH

Les recommandations de la FSRH se basent sur une recherche systématique. Les auteurs ont été contactés afin d'obtenir plus d'information sur leurs critères de recherche. Des tableaux d'informations et de données probantes ont été obtenus pour la recommandation relative à la contraception hormonale combinée. Cette recommandation a été utilisée comme document source (FSRH 2012 Combined).

Revues systématiques Cochrane

17 revues systématiques Cochrane répondaient à nos critères de recherche et incluait des RCT qui satisfaisaient à nos critères d'inclusion et répondaient à l'une de nos questions de recherche.

(Arowojolu 2012) (Cheng 2012) (Edelman 2005) (French 2004) (Gallo 2011a) (Gallo 2011b) (Grimes 2010) (Hofmeyr 2010) (Lawrie 2011) (Lopez 2011) (Lopez 2010a) (Lopez 2008) (Lopez 2012) (Polis 2007) (Van Vliet 2011a) (Van Vliet 2011b) (Wong 2009)

13 revues systématiques Cochrane répondaient à nos critères de recherche, mais aucune RCT incluse ne satisfaisait à nos critères d'inclusion ou ne répondait à l'une de nos questions de recherche.

(Abou-Setta 2006) (Brown 2012) (Davis 2007) (Farquhar 2009) (Halpern 2010) (Hickey 2012) (Hughes 2007) (Lethaby 2005) (Lopez 2010b) (Power 2007) (Tang 2012) (Van Vliet 2006a) (Van Vliet 2006b)

Clinical Evidence

4 synthèses méthodiques répondaient à nos critères de recherche et incluait des études satisfaisant à nos critères d'inclusion.

(Pallavi 2011) (Duckitt 2012) (Kwan 2010) (Ferrero 2010)

3 synthèses méthodiques répondaient à nos critères de recherche mais incluait des études qui ne satisfaisaient pas à nos critères d'inclusion.

(Lethaby 2011) (Burbos 2011) (Goyal 2011)

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche des publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Dans certains cas, lorsque les synthèses méthodiques / méta-analyses ne suffisaient pas (p.ex. pas d'analyse de tous les produits), des RCTs supplémentaires (parues avant la date de recherche) ont été recherchées.

La stratégie de recherche suivante a été utilisée :

```
((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR (contracep* AND (combined OR patch OR ring OR pill)) AND (continu* OR menstrual suppression)) OR (("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/08"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) OR (("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin*)) OR (contracep* AND (((immediate OR timing) AND (start* OR begin* OR initiat*)) OR "quick start" OR starting day OR extended-cycle))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2010/08"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR contracep*) AND (triphas* OR biphas* OR sequential OR multiphas* OR quadrophas* OR four phas*)) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/04"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Contraceptives, Postcoital"[Mesh] OR "Contraception, Postcoital"[Mesh] OR (emergency AND contracep*) OR "morning after" OR ulipristal OR (levonorgestrel AND ((emergency OR postcoital))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/06"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND only AND contracep*) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/04"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((("Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR LNG-IUS OR mirena[TIAB] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device") AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/06"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep* OR etonogestrel) AND (implant* OR subderm*)) OR implanon[TIAB]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2007/03"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND (inject* OR intramusc*) AND contracep* AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2004"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND subcut* AND contracep* AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("1950"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])))
```

OR

```
(Dysmenorrhea AND (((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND only AND contracep*) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) AND ("2009/12/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))
```

OR

```
((("Leiomyoma"[Mesh] OR fibroid*[tiab]) AND (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*)) AND ("2009/05/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))
```

OR

```
((("Premenstrual Syndrome"[Mesh] "Premenstrual Syndrome"[tiab] OR "premenstrual tension" [tiab]) AND (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*)) AND ("2009/06/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))
```

OR

("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometriosis"[tiab]) AND ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill))) AND ("2009/11/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

OR

((("ovarian cysts"[Title/Abstract] OR "Ovarian Cysts"[Mesh]) AND functional) AND (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*) OR ("Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR LNG-IUS OR mirena[TIAB] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device")OR(("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND (inject* OR intramusc* OR subcut*) AND contracep*) OR (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep* OR etonogestrel) AND (implant* OR subderm*)) OR implanon[TIAB])) AND ("1950"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

1.3. Procédure de sélection

Nous avons appliqué les critères d'inclusion suivants lors de la sélection des *méta-analyses* et des *synthèses méthodiques (systematic reviews)*:

- concordance entre la question abordée dans la publication et la problématique de notre recherche dans la littérature
- stratégie de recherche systématique
- inclusion d'études randomisées et contrôlées
- mention d'un résultat clinique pertinent

Les critères d'inclusion pour les *études randomisées contrôlées (RCTs)* sont mentionnés plus haut dans le §1 avec mention des interventions, critères de jugement et d'étude pertinents.

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante sur l'inclusion, nous avons recherché et analysé la publication.

Diverses publications ont été exclues pour des raisons pratiques:

- les publications non disponibles en bibliothèque en Belgique
- les publications dans des langues autres que celles d'Europe de l'Ouest.

1.4. Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves. Le système GRADE^{3,4,5} évalue les points suivants :

Study design	+ 4	RCT
	+ 2	Observational
	+ 1	Expert opinion
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency*	- 1	Important inconsistency
Directness**	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision***	- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias	- 1	High probability of publication bias

For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

** **Directness:** there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs.

The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

*****Imprecision:** When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site <http://www.gradeworkinggroup.org>

Dans cette recherche de la littérature, l'item « publication bias » et les items spécialement prévus pour les études d'observation du système GRADE (voir tableau ci-dessus) ne sont pas cotés. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

Study design	+ 4	RCT	
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
Consistency	- 1	Important inconsistency	
Directness	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data	
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Lors de l'évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:

Study design

Toutes les études de cette recherche de la littérature (sauf les études sur la surveillance active du cancer de la prostate) sont par définition des RCT (critères d'inclusion). « Study design » n'est donc pas repris séparément comme critère d'évaluation dans le rapport de synthèse pour cette raison.

Study quality

Le score Jadad est utilisé pour l'évaluation de la qualité méthodologique des RCTs, en plus d'une vérification si une analyse « intention-to-treat » (ITT, tous les patients randomisés en analyse d'efficacité) a été effectuée. Lorsqu'une méta-analyse ou synthèse méthodique a été utilisée, c'est surtout la qualité des études incluses qui a été évaluée. Ce n'est donc pas la qualité de la méta-analyse / synthèse méthodique en soi qui joue un rôle dans l'évaluation GRADE, mais bien celle des RCTs incluses dans la méta-analyse / synthèse méthodique.

Score Jadad:

1	Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random and randomization)?	Yes	1
		No	0
1a	If the method of generating the randomization sequence was described, was it adequate (table of random numbers, computer-generated, coin tossing, etc.) or inadequate (alternating, date of birth, hospital number, etc.)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
2	Was the study described as double-blind?	Yes	1
		No	0
2a	If the method of blinding was described, was it adequate (identical placebo, active placebo, etc.) or inadequate (comparison of tablet vs injection with no double dummy)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
3	Was there a description of withdrawals and drop-outs	Yes	1
		No	0

(Tabel overgenomen van Duke University, Center for Clinical Health Policy Research. Drug Treatments for the Prevention of Migraine. AHCPR February 1999.)

Application dans GRADE:

Au moins le principe suivant a été appliqué: 1 point de qualité a été déduit lorsqu'il y avait un problème avec la question 3 du score Jadad (« was there a description of withdrawals and drop-outs »). Étant donné que la « randomisation » était un critère d'inclusion, aucun point n'a été déduit, même si la méthode (niveau 1a et 2a du score Jadad) n'était pas décrite de façon adéquate. Mis à part le score Jadad, nous avons aussi vérifié si une analyse ITT avait été effectuée. Si ce n'était pas le cas, un autre point était alors déduit. Pour l'ITT, des points n'ont été déduits que si le suivi s'élevait à moins de 80 %. Aucun point supplémentaire n'a été déduit si le pourcentage de suivi n'était pas connu.

Autres facteurs pouvant influencer l'évaluation : taux d'abandon modéré dans des études avec une incidence faible, problèmes de protocole d'étude, communication sélective des critères...

Consistency

- Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).
- « Consistency » est apprécié par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, l'on a pris en compte les critères suivants:
 - o Signification statistique
 - o Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans le même sens mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « consistent ».
 - o Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4^e étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « *consistent* ».
 - o Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée

Directness

Cela concerne le pouvoir de généraliser les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes

Imprecision

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation : moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».
pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

Appliquer le système GRADE quand il y a beaucoup d'études pour un seul critère de jugement :

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques contribuent fortement au résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

1. 5. Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Les tableaux de preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCTs sur lesquels se basent les réponses
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français / néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

Références

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de revue de la littérature

Design de l'étude

De nombreuses études sont menées en ouvert. Parfois parce que l'aveugle est difficile ou impossible à mettre en œuvre avec certains dispositifs contraceptifs. Mais il existe également de nombreuses études dans lesquelles l'aveugle était possible, mais n'a pas été utilisée. Nous ne les avons pas exclues, tout simplement parce qu'il resterait trop peu d'études à analyser. Un schéma en ouvert diminue la fiabilité des résultats de l'étude(1), en particulier lorsque les critères d'évaluation sont « subjectifs ».

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

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

Populations

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

Comparaisons

En dépit de l'apparente abondance d'études comparant les différents contraceptifs oraux combinés, nous manquons de preuves pour tirer des conclusions solides sur la plupart des questions que nous souhaitons étudier. Cela s'explique par la qualité médiocre des études, mais également par le grand nombre de contraceptifs oraux avec des compositions différentes (teneur en estrogènes ou en progestérone) qui sont utilisés aujourd'hui.

Lorsque l'on compare deux contraceptifs oraux combinés, il est difficile de déterminer si une différence est due à une différente dose d'estrogènes, à une différente dose de progestérone ou à l'utilisation d'un calendrier différent.

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

Nous n'avons pas pu inclure d'étude sur l'implant à l'étonogestrel, car toutes les études publiées comparent cet implant à un autre implant progestatif, qui n'est pas autorisé sur le marché en Belgique. Il n'existe aucune étude comparant cet implant à d'autres moyens de contraception.

Critères d'évaluation

Grossesse

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

La plupart des études rapportant des grossesses utilisent l'indice de Pearl. Du point de vue méthodologique, rapporter l'incidence cumulative à l'aide de tables de survie (« life tables ») aurait été plus informatif. La plupart des erreurs d'utilisation des contraceptifs surviennent en début de traitement : le taux de grossesse devrait être plus élevé au cours de la première année (ou des premiers mois) d'utilisation qu'au cours des années suivantes.

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

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

Autres critères d'évaluation

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

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

Études d'observation – événements indésirables rares, mais graves

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

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

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

(1) Chevalier P. Double aveugle et protocole ouvert : résultats différents ? *Minerva*. 2012; 11(2); p25-25

3. Guidelines

3.1. Criteria for guideline selection

In order to be included, the guideline had to be of recent date (not older than 5 years) and had to report levels of evidence and/or grades of recommendation.

The following guidelines fulfilled these criteria:

3.2. Selected guidelines

Comprehensive guidelines

Domus Medica 2012	Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. Huisarts Nu 2012;41:S1-S32.
-------------------	---

Method- specific guidelines

FSRH 2012 Combined	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Combined hormonal contraception. Clinical effectiveness unit guidance. October 2011 (Updated august 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf
ACOG2011	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96
FSRH 2009 POP	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf .
FSRH 2009 POInj	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated june 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf
FSRH 2009 POI	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf

Missed hormonal contraceptives – specific guidelines

FSRH 2011	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf
SOGC 2008	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf

Problem-specific guidelines

ACOG 2010 Noncontraceptive	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. <i>Obstet gynecol</i> 2010; 115: 206-18
FSRH 2012 Drug interactions	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf
FSRH 2010 Start	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf
FSRH 2010 40+	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
FSRH 2010 Young	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf
RCOG 2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf
SOGC 2010	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. <i>J. Obstet Gynaecol Can.</i> 2010; 32:1192-204.

Emergency contraception – specific guidelines

ACOG 2010 Emergency	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. <i>Obstet gynecol</i> 2010; 115: 1100-09
FSRH 2012 Emergency	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf
SOGC2012	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

3.3. – 3.7. Summary of guidelines

Voir

<http://www.inami.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>

-> Usage adéquat de la contraception hormonale

->Etude de la littérature complète

3.8. Conclusions from guidelines

3.8.1. Conclusions – Practical considerations

First choice among combined hormonal contraceptives?

Only one guideline makes an actual recommendation as to a first choice of combined hormonal contraceptive (Domus Medica 2012). They advise a combined pill with $\leq 35\mu\text{g}$ ethinylestradiol plus second generation progestogen ($30\mu\text{g}$ ethinylestradiol + levonorgestrel most suitable).

Quick starting contraception

Two guidelines give recommendations on quick starting contraception. One guideline on emergency contraception advises to have a pregnancy test in ≥ 3 weeks after the start of contraception immediately after emergency contraception (FSRH 2012 Emergency). Another specific guideline on quick starting contraception (FSRH 2010 Start) agrees upon this. It also states that health professionals can start contraception immediately instead of waiting until the next period if the health professional is reasonably sure that a woman is not pregnant or at risk of pregnancy from recent unprotected sexual intercourse. If the preferred method of contraception is not available, combined hormonal contraception, progesterone-only pill or injectable can be used as a bridging method. When starting intrauterine methods health professionals should take particular care to exclude pregnancy. If starting hormonal contraception immediately after progesterone-only emergency contraception, condoms or avoidance of sex should be advised for 7 days (2 days for POPs, 9 days for Qlaira). If starting contraception immediately after ulipristal, condoms or avoidance of sex are recommended for 14 days (9 days if starting POP, 16 days for Qlaira).

Missed pill recommendations

There is no consensus between several “Missed pill guidelines”.

The SOGC 2008 guideline recommends that back-up contraception should be used after one missed pill in the first week of hormones until 7 consecutive days of correct hormone use are established. In the case of missed combined hormonal contraceptives in the second or third week of hormones, the hormone-free interval should be eliminated for that cycle. When three or more consecutive doses of combined hormonal contraceptives are missed in the second or third week, back-up contraception should be used until 7 consecutive days of correct hormone use are established. For practical reasons, the scheduled hormone-free interval should be eliminated in these cases. The FSRH 2011 guideline on missed pills and the Domus Medica 2012 guideline on hormonal contraception give similar recommendations on missed pills. If you miss one pill, you will still have contraceptive cover. However, if you miss two or more pills, you should use an extra method of contraception for the next 7 days; you may need emergency contraception or need to start the next pack of pills without a break.

The FSRH 2011 missed pill recommendations consider a pill has been missed when it is more than 24 hours since the time you should have taken it. Domus Medica considers a pill missed if taken more than 12 hours late.

The FSRH 2009 guideline on progestogen-only pills (FSRH 2009 POP) consider a missed pill if a traditional POP is more than 3 hours late or a desogestrel-only pill is more than 12 hours late. Then condoms (or abstinence from sex) should be used for 48 hours after the pill is taken.

If a woman vomits within 2 hours of pill taking, another pill should be taken as soon as possible.

Age: when to start or stop hormonal contraception?

In the guidelines addressing this subject, it is agreed that age alone should not limit contraceptive choices. Domus Medica 2012 (Hormonal contraception) advises to use condoms before menarche, combined contraceptive pills can be prescribed from menarche onwards. Contraception can be prescribed as long as women are sexually active but individual risk factors and wishes should be taken into account. Women older than 55 years are generally not fertile anymore. FSRH 2010- Contraceptive choices for young people (FSRH 2010 Young) states that even intrauterine contraceptive methods can be used in young people. Young people should be encouraged to return to a health professional at any time if they develop problems with contraception e.g. side effects or other concerns.

The FSRH 2010 guidelines on Contraception for women over 40y old (FSRH 2010 40+), give several recommendations on different types of contraception. Women using non-hormonal methods can be advised to stop contraception after 1 year of amenorrhea if aged over 50 years, or 2 years if the woman is aged under 50 years. In women using contraceptive hormones, FSH levels may be used to help diagnose the menopause but should be restricted to women over the age of 50 years and to those using progestogen-only methods. Women who have a copper intrauterine device inserted at or over the age of 40 years, can retain the device until menopause or until contraception is no longer required. In the case of the levonorgestrel-intrauterine system, inserted at the age of 45 years or over, it can be used for 7 years (off license) or until menopause.

Drug interactions

Six guidelines mention drug interactions with hormonal contraception. Generally they correspond on recommendations although there are some inconsistencies in which dose of COCs should be used when taking enzyme-inducing drugs. Domus Medica 2012 recommends using a COC containing at least 30 µg ethinylestradiol along with additional contraception, while the specific Drug interactions guideline of FSRH (FSRH 2010 Drugs) advises to increase the dose of COC to at least 50 µg ethinylestradiol (maximum 70 µg) and use an extended or tricycling regimen with a pill-free interval of 4 days.

The efficacy of progestogen-only contraceptives is not reduced with concurrent use of medication (including antibiotics and liver enzyme-inducing drugs).

Women on lamotrigine therapy should be advised that due to the risk of reduced seizure control whilst on COCs, and the potential for toxicity in the hormone-free week, the risks of using combined hormonal contraception may outweigh the benefits.

Ulipristal is not advised in women using enzyme-inducing drugs or drugs that increase the gastric pH, or who have taken them within the last 28 days. (They should be advised to take 3 mg levonorgestrel or even better: use a copper-IUD as emergency contraception.) Ulipristal also has the potential to reduce the efficacy of hormonal contraception. Additional precautions are advised for 14 days after taking ulipristal (9 days if using POPs, 16 days for the estradiol valerate/dienogest pill).

3.8.2. Conclusions - Non-contraceptive benefits

- **Dysmenorrhea and menorrhagia:** six guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young and FSRH 2010 40+) are inconclusive about which contraception to use in case of painful or heavy menstrual bleeding. Combined hormonal or progestogen-only contraception may improve these conditions.
- **Functional ovarian cysts:** there is inconsistency in the recommendations on which contraception to use when women have ovarian cysts. Two guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive) claim that combined oral contraception should not be used to treat existing functional ovarian cysts; two other guidelines (FSRH 2012 combined, FSRH 2010 40+) suggest a reduction in the incidence of ovarian cysts in women using combined oral contraceptives. Yet two other guidelines (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj) regard ovarian cysts not as a restriction for the use of progestogen-only contraception.
- **Premenstrual syndrome:** only one guideline (ACOG 2010 Noncontraceptive) mentions this condition and reports that combined oral contraceptives have been shown to reduce premenstrual dysphoric disorder symptoms.
- **Fibromyomatosis:** three guidelines declare that combined oral contraceptives or progestogen-only contraception do not increase the risk of development of uterine fibroids and that there is no restriction in the use of hormonal contraception in case of such fibroids. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2010 Noncontraceptive)
- **Endometriosis:** five guidelines mention endometriosis but there is a lack of data on which to draw firm conclusions. Progestogen-only contraceptives or low-dose COCs can improve the pain associated with endometriosis. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+, FSRH 2012 combined)
- **Mastodynia:** there is no information on breast pain in the guidelines.
- **Acne:** four guidelines recommend the use of combined oral contraception for acne. (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 Young) Two guidelines mention acne as a common side effect of progestogen-only contraception. With this kind of contraception, acne may improve, occur or worsen. (ACOG 2011, FSRH 2009 POI)
- **Cycle control:** one guideline (FSRH 2012 Combined) says that COCs usually reduce menstrual bleeding. Four guidelines inform progestogen-only users that the bleeding pattern may alter: they can experience infrequent, frequent or prolonged bleeding. Spotting is common during progestogen-only injectable use but most women become amenorrheic within the first year of use.(FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+)

3.8.3. Conclusions - Special situations

- **Post-partum:** three guidelines mention post-partum situation (Domus Medica 2012, FSRH 2009 POInj, RCOG 2010) and they all agree on the recommendation that in the first 21 days after child birth no contraception is needed. After that time, combined oral contraception or any other form of contraception should be initiated in non-breastfeeding women. In breastfeeding women, COCs are not recommended in the first six weeks after child birth. POPs however, have no negative influence on milk production and can be used safely.

- **Post-abortion:** three guidelines mention situation after miscarriage or abortion (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2011) and they agree to start contraception immediately, or at least within 5 days post-abortion.

- **Diabetes:** only one guideline (Domus Medica 2012) mentions women with diabetes; diabetics with nephropathy, retinopathy, neuropathy or other vascular complications is an absolute contra indication for combined contraceptive pills.

- **Migraine:** five guidelines agree that migraine with aura is a condition for which the use of combined hormonal contraception presents an unacceptable health risk. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2009 POP, FSRH 200p POI, FSRH 2010 40+) Progesterone-only contraception can be safely used by migraine patients with aura.

- **Smoking:** three guidelines recommend (strongly) against taking combined hormonal contraception in women aged ≥ 35 years who are smoking (or have stopped smoking less than one year ago). In smokers younger than 35 years POPs, IUD, implant or sterilisation can be used as contraception. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 40+)

- **Surgery:** two guidelines (Domus Medica 2012, RCOG 2010) give recommendations for patients who need surgery. For major surgery combined hormonal contraception should be discontinued at least 4 weeks before surgery where immobilization is expected but not in the case of minor surgery.

- **Coagulopathy/VTE:** two guidelines (Domus Medica 2012, RCOG 2010) state that coagulation disorders and current or past arterial or venous thromboembolism are absolute contra indications for COCs. Progesterone-only contraception is safe to use in such conditions.

- **Cardiovascular diseases:**

Two guidelines (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined) regard arterial hypertension $\geq 90/160$ mmHg as an absolute contraindication for COCs. Progestogen-only contraception does not appear to increase the risk of stroke or myocardial infarct (FSRH 2010 40+) yet Domus Medica does not recommend progesterone injections in women with a history of stroke or ischemic heart disease. All guidelines advise against the use of combined hormonal contraception in women with cardiovascular disease, stroke or migraine with aura.

3.8.4. Conclusions - Emergency contraception

Three guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency and SOGC 2012) recommend levonorgestrel 1.5 mg as first choice emergency contraception (within 3 days postcoitus). Alternatives are the copper-bearing intrauterine device and ulipristal acetate (within 5 days postcoitus).

The time frame differs in a few guidelines: SOGC 2012 Emergency contraception says that a copper-IUD can be effective emergency contraception if used within 7 days after unprotected sexual intercourse, whereas the other guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency, FSRH 2012 Emergency) state that it can be inserted up to 5 days postcoitus.

The FSRH 2012 guideline on Emergency contraception advises women continuing to use a hormonal method of contraception following administration of levonorgestrel, to use additional contraceptive precautions for 7 days (2 days for POP, 9 days for Qlaira). In the case of ulipristal, the additional contraceptives should be taken for 14 days (9 days for POP, 16 days for Qlaira).

4. Résumé des résultats: Contraception Hormonale: efficacité et sécurité

4.1. Associations estroprogestatives

4.1.1. Pilules estroprogestatives: comparaison des différents progestatifs

<p>Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg (N=2; Loudon 1990, Rabe 1989)</p> <p>Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg (N=1; Winkler 2004)</p> <p>Triphasic Gestodene 50/70/100mcg+EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg. (N=1; Weber-Diehl 1993)</p> <p>Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg (N=7; Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)</p> <p>Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic norgestimate 250 mcg+ EE 35 mcg. (N=1; Affinito 1993)</p> <p>Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg (N=3 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004 Sangthawan 2005)</p> <p>Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active /7 placebos) (N=6; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010) (All studies from Lawrie 2011)</p>												
N/n	Duration	Comparison	Results									
N= 21 n= 13296	6 -26 cycles	Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg (N=2; Loudon 1990, Rabe 1989)	Pregnancy (N=2)	RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS								
			Discontinuation (N=2)	RR= 0.66 (95% CI 0.41, 1.05) NS p=0.078								
			Absence of withdrawal bleed (N=2)	RR= 0.78 (95% CI 0.38, 1.59) NS p=0.49								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
				Intermenstrual bleeding (Loudon, 1990)	70/229 (GSD) vs 98/227 (LNG) RR= 0.71 (95% CI 0.55, 0.91) SS in favour of gestodene p=0.0059							
				Spotting (Loudon, 1990)	47/229 (GSD) vs 42/227 (LNG) RR= 1.11 (95% CI 0.76, 1.61) NS p=0.59							
				Breakthrough bleeding (Loudon, 1990)	12/229 (GSD) vs 18/227 (LNG) RR= 0.66 (95% CI 0.33, 1.34) NS p=0.25							
		<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA (N=1)	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	NA (N=1)	OK	OK									
	Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>											
	Population Healthy women Age: 15-50	Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg (N=1; Winkler 2004)	Pregnancy	1/500 (DSG) vs 1/498 (LNG) RR=1.00 (95% CI 0.06, 15.88) NS p=1.0								
Total Discontinuation			96/500 (DSG) vs 114/498 (LNG) RR=0.84 (95% CI 0.66, 1.07) NS p=0.15									
Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance)			10/500 (DSG) vs 25/498 (LNG) RR=0.40 (95% CI 0.19, 0.82) SS in favour of DSG p=0.013									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									

				-1 (FU<80%, open label)	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
	Triphasic Gestodene 50/70/100mcg +EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg. (N=1; Weber-Diehl 1993) 12 cycles	Pregnancy	0/114 (GSD) vs 0/115 (NE) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS				
		Discontinuation	16/114 (GSD) vs 27/115 (NE) RR=0.60 (95% CI 0.34, 1.05) NS p= 0.072				
		Spotting	18/114 (GSD) vs 31/115 (NE) RR=0.59 (95% CI 0.35, 0.99) SS; less spotting with GSD p= 0.044				
		Breakthrough bleeding	22/114 (GSD) vs 34/115 (NE) RR=0.65 (95% CI 0.41, 1.04) NS p= 0.075				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
		-1 (no ITT, FU<80%, open)	NA	-1 (population not described)	OK		
		Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
	Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg (N=7;Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999) 6 -12 cycles	Pregnancy (N=7)	RR=1.85 (95% CI 0.64, 5.32) NS p=0.26				
		Discontinuation (N=7)	RR=1.11 (95% CI 1.00, 1.24) NS p=0.052				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
		Discontinuation due to side effects (other than cycle disturbance) (N=5; Endrikat 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Zichella 1999)	RR=1.81 (95% CI 1.01, 3.23) SS; less discontinuation with DSG p=0.045				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		Discontinuation due to cycle disturbance) (N=5; GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Zichella 1999)	RR=0.93 (95% CI 0.48, 1.81) NS p=0.83				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
	Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic	Pregnancy	0/91 (GSD) vs 0/83 (NGM) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS				
		Discontinuation	6/91 (GSD) vs 9/83 (NGM) RR=0.61 (95% CI 0.23, 1.64) NS p=0.32				

	norgestimate 250 mcg+ EE 35 mcg. (N=1; Affinito 1993) 6 cycles	Discontinuation due to cycle disturbances	0/91 (GSD) vs 0/83 (NGM) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS												
		Discontinuation due to side effects (other than cycle disturbances)	3/91 (GSD) vs 2/83 (NGM) RR=1.37 (95% CI 0.23, 7.99) NS p=0.73												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, ITT?)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, ITT?)	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
	-1 (low Jadad, ITT?)	NA	OK	OK											
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>														
	Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg (N=3 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004 Sangthawan 2005) 6-7 cycles	Pregnancy (N=1 ; Suthipongse2004)	0/58 (DRSP) vs 0/57 (LNG) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, ITT?)</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, ITT?)	NA (N=1)	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
		Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
		-1 (low Jadad, ITT?)	NA (N=1)	OK	OK										
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>													
		Discontinuation (N=2 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004)	RR=0.81 (95% CI 0.62, 1.06) NS p=0.12												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
	-1	OK	OK	OK											
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>															
Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance) (N=1 ; Kelly 2010)	14/282(DRSP) vs 13/142 (LNG) RR=0.54 (95% CI 0.26, 1.12) NS p=0.099														
Intermenstrual bleeding (N=1 ; Kelly 2010)	33/282(DRSP) vs 19/142 (LNG) RR=0.87 (95% CI 0.52, 1.48) NS p=0.62														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (FU<80%)</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (FU<80%)	NA (N=1)	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
Quality	Consistency	Directness	Imprecision												
-1 (FU<80%)	NA (N=1)	OK	OK												
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>															
Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active /7 placebos) (N=6; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010) 6cycles -26 months	Pregnancy (N=6)	RR=0.95 (95% CI 0.39, 2.33) NS p=0.91													
	Discontinuation (N=6)	RR=1.06 (95% CI 0.93, 1.20) NS p=0.40													
	nausea/vomiting (N=6)	122/3173(DRSP) vs 40/1528(DSG) RR=1.46 (95% CI 0.96, 2.21) NS p=0.074													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low jadad)	OK	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
-1 (low jadad)	OK	OK	OK												
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>															
Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance) (N=5; Anttila 2009, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000; Kriplani 2010)	RR=1.24(95% CI 0.87, 1.76) NS p=0.23														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low	OK	OK	-1						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision												
-1 (low	OK	OK	-1												

				jadad)			
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation due to cycle disturbances (N=3 ; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006)	RR=1.05 (95% CI 0.52, 2.14) NS p=0.89			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			intermenstrual bleeding (N=2; Gruber 2006, Huber 2000)	RR=0.97 (95% CI 0.83, 1.14) NS p=0.71			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			breast tenderness (N=5; Anttila 2009, Foidart 2000, Guang-Sheng 2010, Huber 2000; Kriplani 2010)	RR=1.39 (95% CI 1.04, 1.86) SS ; less breast tenderness with DSG p=0.028			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

Une revue Cochrane (Lawrie, 2011) reprenant 30 études avec 13923 femmes, a comparé des pilules contraceptives estroprogestatives contenant différents types de progestatifs en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Nous avons seulement sélectionné les études (N=21; n=13296) comparant des pilules contraceptives disponibles en Belgique. Sept comparaisons ont donc été retenues.

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

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

Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Triphasic Gestodene 50/70/100mcg+EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et d'interruption entre les pilules triphasiques contenant du gestodène et de la norethisterone. Seulement concernant le contrôle du cycle, moins de spotting a été observé avec les pilules contenant du gestodène.

GRADE: low quality of evidence

Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic norgestimate 250mcg+ EE 35 mcg.

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active /7 placebos)

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

GRADE: very low to moderate quality of evidence

En conclusion, peu de différences ont été observées entre les différents progestatifs.

Tous ces résultats sont à confirmer dans des études de meilleure qualité en double aveugle.

4.1.2. Pilules estroprogestatives avec éthinylestradiol 20µg versus >20µg

Ethinyl estradiol 20µg and desogestrel 150µg versus ethinyl estradiol 30µg and desogestrel 150µg. (Basdevant 1993, Akerlund 1993 from Gallo 2011a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n=1058	6-12 cycles	-women 18-40y -exclusion of CV disease and risk factors -Basdevant: Healthy women with regular menses, non-obese.	Pregnancy N=1 (Akerlund 1993)	2/485 vs 3/497 OR: 0.69 (0.12-3.97) NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 no ITT and low FU	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall N=1 (Akerlund 1993)	174/500 vs 154/500: OR: 1.20 (0.92-1.56) NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation due to irregular bleeding N=1 (Akerlund 1993)	27/500 vs 10/500 OR=2.59 (95% CI 1.35, 5.00) SS in favor of EE30DSG p = 0.0044			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Dysmenorrhea N=1 (Akerlund 1993)	17/485 vs 12/497 OR=1.46 (95% CI 0.70, 3.06) NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Increased weight N=1 (Akerlund 1993)	15/485 (EE20DSG) vs 6/497 (EE30DSG) OR=2.46 (95% CI 1.04, 5.84) SS in favor of EE30DSG p = 0.041						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception. Un nombre plus élevé de femmes (OR 2.59) du groupe 20µg EE ont arrêté la contraception en raison de saignements irréguliers.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

N/n	Duration	Population	Results								
N=3, n= 3925	6-13 cycles	-healthy women 18-42y -1 study: >30y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy 3/1014 vs 3/1013 OR=1.00 (95% CI 0.20, 4.96) NS p = 1.0 N=2 (Bruni 2000, Teichmann 1995)								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Discontinuation overall N=3 235/1515 vs 229/1518 OR=1.03 (95% CI 0.85, 1.26) NS p = 0.76								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Irregular bleeding N=1 (Kirkman 1994) At cycle 3: 104/456 vs 46/454 OR=2.51 (95% CI 1.77, 3.56) SS in favor of EE30GSD p <0.00001 At cycle 6: 69/411 vs 43/412 OR=1.72 (95% CI 1.15, 2.55) SS in favor of EE30GSD p=0.0079								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Metrorrhagia N=1 (Bruni 2000) 46/805 vs 28/806 OR=1.67 (95% CI 1.05, 2.66) SS in favor of EE30GSD p =0.032								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Dysmenorrhea N=1 (Bruni 2000) 17/805 vs 18/806 OR=0.94 (95% CI 0.48, 1.85) NS p =0.87								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Weight gain in kg N=1 (Kirkman 1994) 0.4±2 vs 0.6±0.2 Mean difference= -0.20 (95% CI -0.40, 0.00) SS in favor of EE20DSG p = 0.045											
<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 for no blinding	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

Dans le groupe 20µg EE et désogestrel 150µg un nombre plus élevé de femmes ont rapporté des saignements irréguliers et une métrorragie.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30-40-30 µg and gestodene 50-70-100 µg. (Bruni 2000 from Gallo 2011a).							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n=2419	13 cycles	-healthy women <42y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy	2/805 vs 2/808 OR=1.00(95% CI 0.14, 7.14) NS p =1.0			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 for no blinding, no ITT and low FU	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall	132/805 vs 125/808 OR=1.07(95% CI 0.82, 1.40) NS p =0.61			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>				
			Metrorrhagia	46/805 vs 20/808 OR=2.28(95% CI 1.39, 3.73) SS in favor of EE30-40-30/GSD50-70-100 p =0.0010			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>				
			Dysmenorrhea	17/805 vs 14/808 OR=1.22 (95% CI 0.60, 2.49) NS p =0.58			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	NA	OK	OK
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>							
Menstrual disorder	10/805 vs 7/808 OR=1.43(95% CI 0.55, 3.73) NS p =0.46						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>							

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

Dans le groupe 20µg EE et désogestrel 150µg un nombre plus élevé de femmes ont rapporté une métrorragie.

GRADE: Low quality of evidence

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

N/n	Duration	Population	Results				
N=4, n= 903	6-13 cycles	-healthy women 18- 39y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy N=2 (Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002)	1/504 vs 2/295 OR=0.23(95% CI 0.02, 2.55) NS p =0.23			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 incomplete reporting, no ITT and low FU	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall N=2 (Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002)	110/504 vs 59/295 OR=1.14(95% CI 0.80, 1.63) NS p =0.46			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation due to metrorrhagia N=1 (Winkler 1996)	0/20 vs 1/20 OR=0.14(95% CI 0.0, 6.82) NS p=0.32			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 incomplete reporting, no ITT and low FU	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>				
			Breakthrough bleeding N=1 (Taneepanichskul 2002)	At cycle 3: 1/59vs 0/55 OR=6.90(95% CI 0.14, 348.82) NS p=0.33 At cycle 6: 0/59 vs 1/55 OR=0.13(95% CI 0.00, 6.36) NS p=0.30			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>				
Weight gain in kg N=1 (Taneepanichskul 2002)	50.6 ±6.5 vs 52.1±8.2 Mean difference= -1.5(95% CI -4.23, 1.23) NS p = 0.28						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

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

Aucune différence n'a pu être montrée au niveau du nombre de grossesses non désirées.
GRADE: *low quality of evidence*

Globalement, il n'y a pas eu de différence au niveau du nombre de femmes qui ont arrêté la contraception.
GRADE: *low quality of evidence*

Aucune différence au niveau de la prise de poids ou des saignements intermenstruels n'a non plus été démontrée.
GRADE: *low quality of evidence*

4.1.3. Pilules estroprogestatives: triphasiques versus monophasiques. .

Triphasic levonorgestrel 50-75-125µg/ethinylestradiol 30-40-30µg vs Monophasic levonorgestrel 150µg/ethinylestradiol 30µg (Chen 1987, Zador 1979, Carlborg 1983, Dunson 1993, Engebretsen 1987, Ramos 1989, Saxena 1992, Kashanian 2010 from Van Vliet 2011) vs Monophasic desogestrel 150µg/ethinylestradiol 30µg (Lachnit-Fixson 1984, Dieben 1984, Ismail 1991 from Van Vliet 2011) vs Monophasic norethindrone° 1000µg/ethinylestradiol 35µg (Reiter 1990 from Van Vliet 2011a)														
N/n	Duration	Comparison	Results											
N= 12 n= 7719	6-12 cycles	Triphasic LNG 50-75-125µg /EE 30-40-30µg vs Monophasic LNG 150µg /EE 30µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=5: Carlborg, 1983; Dunson, 1993; Engebretsen, 1987; Ramos, 1989; Saxena, 1992)	OR= 1.35 (95% CI 0.25, 7.22) NS p = 0.72										
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK								
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
			Population Healthy women Age: 18-35y	Proportion of cycles with spotting within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)	192/3197(Tri) vs 318/3275 (Mono) OR= 0.59 (95% CI 0.49, 0.72) SS in favour of triphasic p <0.00001									
					Proportion of women with spotting at cycle 12 (N=1; Ramos, 1989)									
					1/440(Tri) vs 1/456(Mono) OR= 1.04 (95% CI 0.06, 16.62) NS p = 0.98									
					<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
			OK	-1	OK	OK								
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
		Proportion of cycles with breakthrough bleeding within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)												
		86/3197(Tri) vs 147/3275 (Mono) OR= 0.59 (95% CI 0.45, 0.77) SS in favour of triphasic p =0.00012												
		Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Dunson ,1993)												
		38/495(Tri) vs 44/484(Mono) OR= 0.83 (95% CI 0.53, 1.31) NS p = 0.43												
		<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
OK	-1	OK	OK											
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>														
		Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)												
		20/3197(Tri) vs 74/3275 (Mono) OR= 0.27 (95% CI 0.17, 0.45) SS; less amenorrhea with triphasic p <0.00001												
		Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Dunson, 1993)												
		3/495(Tri) vs 2/484(Mono) OR= 1.47(95% CI 0.24, 8.83) NS p = 0.67												
		<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
OK	-1	OK	OK											
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>														
		Total discontinuation within 12 cycles												
		OR= 1.13(95% CI 0.97, 1.31) NS p = 0.13												

		(N=4; Dunson, 1993; Engebretsen, 1987; Ramos, 1989; Saxena, 1992)	<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Triphasic LNG 50-75-125 µg and EE 30-40-30 µg vs Monophasic DSG 150 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=2; Dieben, 1984; Ismail, 1991)	OR= 7.22(95% CI 0.88, 59.00) NS p = 0.065			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> -1(wide CI)
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with spotting within 6 or 12 cycles (N=2; Dieben, 1984; Lachnit-Fixson 1984)	<i>(Dieben 1984):within 12 cycles</i> OR= 1.19(95% CI 0.99, 1.44) NS p = 0.11 <i>(Lachnit-Fixson 1984): within 6 cycles</i> OR= 0.34(95% CI 0.27, 0.44) SS in favor of triphasic p < 0.00001			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> -1	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with breakthrough bleeding within 12 cycles (N=1; Dieben, 1984)	<i>(Dieben 1984):within 12 cycles</i> OR= 1.09(95% CI 0.88, 1.35) NS p = 0.44 <i>(Lachnit-Fixson 1984): within 6 cycles</i> OR= 0.41(95% CI 0.23, 0.71) SS in favor of triphasic p < 0.0016			
			<u>Quality</u> -1	<u>Consistency</u> -1	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Dieben, 1984)	OR= 1.05(95% CI 0.86, 1.28) NS p = 0.63			
		<u>Quality</u> -2 (very low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK	
		Grade assessment: low quality of evidence				
	Total discontinuation within 12 cycles (N=1; Ismail, 1991)	OR= 1.44 (95% CI 0.81, 2.57) NS p = 0.22				
		<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK	
		Grade assessment: moderate quality of evidence				
	Triphasic LNG 50-75-125 µg / EE 30-40-30 µg vs Monophasic NET 1000 µg / EE 35 µg	Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.59 (95% CI 0.29, 1.18) NS p = 0.13			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.03 (95% CI 0.00, 0.43) SS ; less amenorrhea with triphasic p = 0.011				
		<u>Quality</u> -1 (low Jadad, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK	
		Grade assessment: moderate quality of evidence				

Triphasic norethindrone° 500-750-1000µg/ethinylestradiol 35µg vs Monophasic norethindrone° 1000µg/ethinylestradiol 35µg (Reiter 1990 from Van Vliet 2011a)				
N/n	Duration	Comparison	Results	
N=1, n=477	12 cycles	Triphasic NET 500-750-1000 µg / EE 35 µg versus Monophasic NET 1000 µg / EE 35 µg	Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 1.06 (95% CI 0.55, 2.02) NS p = 0.87
			Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.25 (95% CI 0.08, 0.76) SS; less amenorrhea with triphasic p = 0.015
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>
			-1 (low Jadad, no ITT)	NA
			<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>
			-1 (low Jadad, no ITT)	NA
			<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				

**Triphasic gestodene 50-70-100µg/ ethinylestradiol 30-40-30µg
vs Monophasic desogestrel 150µg/ ethinylestradiol 30µg (Andrade 1993, Agoestina 1987 from Van Vliet 2011a)
vs Monophasic desogestrel 150µg/ ethinylestradiol 20µg (Bruni 2000 from Van Vliet 2011a)
vs Monophasic gestodene 75µg/ ethinylestradiol 30µg (Bruni 2000 from Van Vliet 2011a)**

N/n	Duration	Comparison	Results									
N= 3 n= 3069	6-13 cycles	Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic DSG 150 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=1 :Agoestina, 1987)	OR= 1.00 (95% CI 0.06, 16.26) NS p = 1.0 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
	-1 (low Jadad)		OK	OK	-1 (small study)							
	Proportion of cycles with spotting and breakthrough bleeding within 6 cycles (N=1:Andrade, 1993)		OR= 0.49 (95% CI 0.33, 0.73) SS in favour of triphasic p = 0.00038 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
	<u>Quality</u>		<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>							
	-1 (low Jadad)		OK	OK	OK							
	Proportion of women with spotting at cycle 12 (N=1 :Agoestina, 1987)		OR= 1.50 (95% CI 0.40, 5.56) NS p = 0.54 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
	<u>Quality</u>		<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>							
	-1 (low Jadad)		OK	OK	OK							
	Proportion of women with breakthrough bleeding at cycle 12 (N=1 :Agoestina, 1987)		OR= 0.97 (95% CI 0.27, 3.51) NS p = 0.96 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)	
	<u>Quality</u>		<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>							
	-1 (low Jadad)		OK	OK	-1 (small study)							
Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1:Andrade, 1993)	OR= 0.82 (95% CI 0.48, 1.43) NS p = 0.49 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1 (low Jadad)	OK	OK	OK									
Total discontinuation within 12 cycles (N=1 :Agoestina, 1987)	OR= 0.82 (95% CI 0.35, 1.96) NS p = 0.66 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)									
Healthy women Age: 18-41y	Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic DSG 150 µg and EE 20 µg	Pregnancy per woman within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 1.00 (95% CI 0.14, 7.09) NS p = 1.0 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK	
		<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>							
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK									
Total discontinuation within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 1.09 (95% CI 0.88, 1.36) NS p = 0.43 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK									

		Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic GTD 75 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 0.66 (95% CI 0.11, 3.99) NS p = 0.65			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Total discontinuation within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 0.93 (95% CI 0.75, 1.16) NS p = 0.53			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-1 (low Jadad)	NA	OK		OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

° norethindrone = norethisterone

- Une revue Cochrane (Van Vliet 2011a) de 23 études menées chez plus de vingt mille femmes a comparé différentes pilules contraceptives triphasiques à des pilules contraceptives monophasiques. Nous avons uniquement sélectionné les études évaluant des pilules disponibles sur le marché belge et les avons groupées par type de pilule triphasique. De nombreux critères d'évaluation ont été utilisés et les résultats des différentes études n'étaient pas toujours uniformes, en raison de l'hétérogénéité des études. Les définitions du profil des saignements (spotting- métrorragie) étaient souvent absentes ou différentes d'une étude à l'autre.

Par ailleurs, le principe d'intention de traiter n'était souvent pas appliqué dans ces études pour la plupart anciennes, tandis que le suivi était parfois très faible. Nous rapportons les principales données ci-dessous.

** Pilules combinées triphasiques de lévonorgestrel + éthinyloestradiol versus monophasiques*

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

** Pilules combinées triphasiques de noréthistérone + éthinyloestradiol versus monophasiques*

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

** Pilules combinées triphasiques de gestodène+ éthinyloestradiol versus monophasiques*

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

Conclusion :

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

4.1.4. Pilules estroprogestatives: quadriphasiques versus monophasiques

Quadriphasic dienogest/estradiol valerate vs Monophasic levonorgestrel 100µg/ethinylestradiol 20µg* (Ahrendt 2009 from Van Vliet 2011b)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 1 n= 846	7 cycles	Healthy women Age: 18-50y	Pregnancy	0/399 vs 1/399 RR=0.33 (0.01 – 8.16), NS							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (no a priori hypothesis)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 (underpowered)</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK	-1 (underpowered)					
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
			Spotting/ bleeding days (mean n°) (PE)	(Days 1-90) 17.3 (10.4) vs 21.5 (8.6) Mean Diff= -4.20 (-5.52, -2.88), SS less with quadriphasic (Days 91-180) 13.4 (9.3) vs 15.9 (7.1) Mean diff= -2.50 (-3.65, -1.35), SS less with quadriphasic							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (no a priori hypothesis)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Withdrawal bleeding (proportion of women with withdrawal bleeding)	SS at all 7 cycles Less women with withdrawal bleeding with quadriphasic RR=0.79-0.90							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2(no power calculation, post hoc)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2(no power calculation, post hoc)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
-2(no power calculation, post hoc)	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Spotting/ bleeding (proportion of women with spotting/bleeding)	NS at all cycles, except for cycle 4: RR=1.45 SS in favor of quadriphasic COCs										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2	NA	OK	OK		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-2	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Discontinuation due to AEs	RR=1.0 (0.47 – 2.13), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Breast pain	RR=3.25 (1.07 – 9.88) SS in favor of monophasic COC										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Acne	RR=0.56 (0.19 – 1.64), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Migraine	RR=0.4 (0.08 – 2.05), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Increase in body weight	RR=0.5 (0.09 – 2.71), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											

** Quadriphasic dienogest/estradiol valerate*

(E2V 3 mg on days 1 and 2, DNG 2 mg and E2V 2 mg on days 3 to 7, DNG 3 mg and E2V 2 mg on days 8 to 24, E2V 1 mg on days 25 and 26 and placebo on days 27 and 28)

versus

Monophasic levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG 100 µg and 20 µg EE on days 1 to 21 and placebo on days 22 to 28)

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

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

GRADE: low quality of evidence

4.1.5. Associations estroprogestatives: patch versus pilule.

Skin patch norelgestromin 150µg + EE 20µg vs COC levonorgestrel 50-75-125µg + EE 30-40-30µg (Audet 2001, Klufft 2008 from Lopez 2010)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n=1099	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per cycle N=1 (Audet 2001)	5/5240 vs 7/4167 OR=0.57 (0.18 - 1.77), NS Kaplan-Meier cumulative pregnancy rates: 6-cycle rate: 0.6 (0 – 1.2) vs 1.2 (0.2 – 2.1) 13-cycle rate: 1.3 v(0 – 2.7) vs 1.8 (0.2 – 3.4)			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (drop out)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall N=2	OR=1.59 (1.26 – 2.00), SS in favour of COC			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (drop out)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events N=2	OR=2.28 (1.61 – 3.25), SS in favour of COC			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-1 (drop out)	NA	OK		OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Compliance per cycle N=1 (Audet 2001)	OR=2.05 (1.83 – 2.29), SS in favour of patch						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (drop out)	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Breakthrough bleeding or spotting N=1 (Audet 2001)	Cycle 6: OR=1.36 (0.93 – 1.98), NS Cycle 13: OR=0.76 (0.49 – 1.18), NS						
Breast discomfort N=1 (Audet 2001)	OR=3.09 (2.26 – 4.22), SS in favour of COC						
Dysmenorrhea N=1 (Audet 2001)	OR= 1.43 (1.03 – 1.99), SS in favour of COC						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (drop out)	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

Compliance (regimen adherence) - Proportion of women or cycles with self-reported correct use of assigned device

Skin patch norelgestromin 150µg + EE 20µg vs COC desogestrel 150µg + EE 20µg (Urdl 2005, Klufft 2008 from Lopez 2010)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=2, n=1588	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per woman	OR=1.49 (0.30 – 7.53) Kaplan- Meier cumulative pregnancy rates : 6-cycle rate 0.5 (0 – 1) vs 0.3 (0 – 0.8) 13-cycle rate 0.5 (0 – 1) vs 0.3 (0 – 0.8)		
			N=1 (Urdl 2005)			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation overall	OR= 1.56 (1.18 – 2.06), SS in favour of COC		
			N=2			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation adverse events	OR= 2.11 (1.44 – 3.11), SS in favour of COC		
			N=2			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>						
Compliance per cycle	OR=2.05 (1.83 – 2.29), SS in favour of patch					
N=1 (Urdl 2005)						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
OK	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>						
Breakthrough bleeding or spotting	Cycle 3: OR= 0.92 (0.69 – 1.24), NS Cycle 13: OR= 0.65 (0.46 – 0.92), NS					
N=1 (Urdl 2005)						
Breast discomfort	OR= 2.98 (2.29 – 3.90), SS in favour of COC					
N=1 (Urdl 2005)						
Dysmenorrhea	OR= 1.15 (0.72 – 1.83), NS					
N=1 (Urdl 2005)						
Vomiting	OR=1.88 (1.12 – 3.16), SS in favour of COC					
N=1 (Urdl 2005)						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
	OK	NA	OK	OK		
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>						

Compliance (regimen adherence) - Proportion of women or cycles with self-reported correct use of assigned device

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

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

2 études ont comparé le patch avec une pilule monophasique contenant du désogestrel 150µg + EE20µg.

- l'efficacité contraceptive a été similaire dans les deux groupes.

GRADE: moderate to high quality of evidence

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

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

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

4.1.6. Associations estroprogestatives: anneau vaginal versus pilule

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC levonorgestrel 150µg + EE 30µg (Duijkers 2004a, Oddsson 2005 from Lopez 2010a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2 n= 1115	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per cycle N=2	OR=1.03 (0.30 – 3.55), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (large drop-out)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall (6 or 13 cycles) N=2	OR= 1.06 (0.81 - 1.38), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events N=2	OR= 1.33 (0.89 – 2.00), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Compliance per cycle N=1 (Oddsson 2005)	OR= 1.07 (0.96 – 1.20), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Breakthrough bleeding N=1 (Oddsson 2005)	Cycle 6: OR= 0.22 (0.05 - 0.88), SS						
	Cycle 13: OR=0.15 (0.01 – 2.45), NS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	OK	OK	OK				
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Breast pain N=1 (Oddsson 2005)	OR=2.25 (0.99 – 5.14), NS						
Dysmenorrhea N=1 (Oddsson 2005)	OR= 1.86 (0.77 – 4.52), NS						
Vaginitis N=2	OR= 2.84 (1.34 – 6.01), SS						
Genital pruritus N=1 (Oddsson 2005)	OR= 4.58 (1.14 – 18.41), SS						
Leukorrhea N=2	(Duijkers 2004a, Oddsson 2005) OR= 6.42 (2.71 – 15.22), SS						
Weight increase N=2	(Duijkers 2004a, Oddsson 2005) OR=0.93 (0.41 – 2.13), NS						
Acne N=1 (Oddsson 2005)	OR= 0.23 (0.08 – 0.63), SS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC levonorgestrel 100µg + EE 20µg (Sabatini 2006, Veres 2004, Elkind-Hirsch 2007 from Lopez 2010a)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 3 n= 427	6-12 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per woman	OR=0.14 (0.00 – 7.00), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK					
			N=2 (Sabatini 2006, Veres 2004)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall	OR=0.66 (0.39 – 1.11), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	OK	OK	OK					
			N=3				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events	OR=0.48 (0.20 – 1.11), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=2 (Sabatini 2006, Veres 2004)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Noncompliance per woman	OR=3.99 (1.87 – 8.52), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	-1 (small study)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	-1 (small study)								
N=1 (Veres 2004)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
Early or late withdrawal bleeding	Cycle 6: OR=0.23 (0.07 – 0.70), SS Cycle 12: OR=0.21 (0.05 – 0.86), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Irregular bleeding	Cycle 6: OR=0.36 (0.15 – 0.87), SS Cycle 12: OR=0.34 (0.12-0.94), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Breakthrough bleeding	Cycle 5: 0.07 (0.00 – 1.42), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)								
N=1 (Elkind-Hirsch 2007)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
Vaginal dryness	Cycle 6: OR= 0.12 (0.03 – 0.47), SS Cycle 12: OR=0.13 (0.03 – 0.65), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Vaginal yeast infection / discomfort	Cycle 5: OR=6.02 (0.30 – 122.32), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	-1		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	-1								
N=1 (Elkind-Hirsch 2007)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC gestodene 60µg + EE 15µg (Sabatini 2006 from Lopez 2010a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1 n=186	12 cycles	women with regular menstrual cycles, sexually active	Pregnancy per woman	OR=0.0 (0.0-0.0), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall	OR=0.32 (0.16 – 0.66), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events	OR=0.32 (0.15 – 0.70), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Early or late withdrawal bleeding	Cycle 6: OR=0.18 (0.07 – 0.46), SS			
				Cycle 12: OR=0.19 (0.05 – 0.73), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	OK	-1	
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Irregular bleeding	Cycle 6: OR=0.26 (0.11 – 0.57), SS			
				Cycle 12: OR=0.33 (0.12 – 0.91), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	OK	-1	
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Vaginal dryness	Cycle 6: OR=0.11 (0.04 – 0.32), SS			
				Cycle 12: OR=0.12 (0.03 – 0.50), SS			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1	OK	OK	-1				
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC drospirenone 3mg + EE 30µg (Ahrendt 2006 from Lopez 2010a) and Mohamed 2011								
N/n	Duration	Population	Results					
N= 2 n= 1617	13 cycles	Healthy sexually active women At least 17y	Pregnancy per woman (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR= 0.30 (0.05 – 1.76), NS Mohamed 2011: ring 0% vs COC 0.7%, NT				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
			Discontinuation: overall (Ahrendt 2006)	OR=1.19 (0.90 – 1.58), NS	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
			Discontinuation: adverse events (Ahrendt 2006)	OR=1.26 (0.85 – 1.88), NS	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
			Breakthrough bleeding or spotting days (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: Cycle 6: Mean diff = 2.00 (1.57 – 2.43), SS Cycle 13: Mean diff = -0.10 (-0.34 – 0.14), NS Mohamed 2011: Cycle 12: Ring 11.3% vs COC 14.7%, SS in favour of ring	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low FU, no ITT)	-1	OK	OK		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
Withdrawal bleeding days (Ahrendt 2006)	Cycle 6: Mean diff= -0.30 (-0.50 - -0.10), SS Cycle 13: Mean diff= -0.20 (-0.40 – 0.00), NS	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK					
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Vaginitis (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=2.19 (1.09 – 4.38), SS Mohamed 2011: ring 4.6% vs COC 1.2%, SS							
Leukorrhea (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=2.82 (1.19 – 6.70), SS Mohamed 2011: ring 4.2% vs COC 0.8%, SS							
Breast pain (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=0.67 (0.35 – 1.26), NS Mohamed 2011: ring 3.3% vs COC 2.4%, NS							
Weight gain (Mohamed 2011)	Ring 1.7% vs COC 4.5%, SS							
Acne (Mohamed 2011)	Ring 0.4% vs COC 4.9%, SS							
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>				
	-1 (low FU, no ITT)	OK	<u>s</u> OK	OK				
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								

- Six RCT de la méta-analyse de Lopez de 2010 et une étude de Mohamed 2011 ont comparé la contraception hormonale sous la forme d'un anneau vaginal avec diverses pilules contraceptives combinées (lévonorgestrel 100-150µg – EE 20-30µg, gestodène 60µg – EE 15µg, drospirénone 3µg – EE30µg). Certaines études incluaient moins de 100 participantes au total. Il y a également souvent eu un taux d'abandon élevé, environ un tiers dans chaque groupe de traitement.

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

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

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

4.1.7. Pilules estroprogestatives avec nomégestrol acétate versus drospirénone

Nomegestrol acetate + 17β-estradiol vs Drospirenone + ethinyl estradiol (a. Westhoff 2012, b. Mansour 2011)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=2, n=4433	1 woman-year (13 cycles)	- Age: 18-50y (>80% 18-35y) women at risk for pregnancy, in need of contraception - BMI 17-35	Pregnancy (PE) in 18-35y old Reported in 2/2 studies a. Pearl Index 18-35y (PE): Nomac 1.27 vs Drsp 1.89 Difference between groups NS b. Pearl Index 18-35y (PE): Nomac 0.38 vs Drsp 0.81 Difference between groups NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	OK	OK	OK					
			Scheduled bleeding (mean number of days) Reported in 1/2 studies a. Nomac 5.9 -> 4.1 vs Drsp 9.8 -> 11.6 SS difference between groups (p<0.001) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, early drop-out high)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK					
			Spotting (mean number of days) Reported in 1/2 studies a. Nomac 8.9 -> 5.4 vs Drsp 7.9 -> 7.7 SS difference between groups (p<0.05) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, early drop-out high)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK								
Vaginal bleeding/spotting (mean number of days) Reported in 1/2 studies b. Nomac 14.9 -> 10.6 vs Drsp 18.5 -> 19.2 TNR "Scheduled withdrawal bleedings were shorter and lighter among users of nomegestrol acetate and 17β-estradiol and were sometimes absent altogether. Intracyclic bleeding/spotting was infrequent in both groups, and decreased over time." Grade assessment: <i>NA</i>											
Acne Reported in 2/2 studies a. Nomac 16.4% vs Drsp 8.7% b. Nomac 11.1% vs Drsp 5.1% NT Grade assessment: <i>NA</i>											
Weight gain Reported in 2/2 studies a. Nomac 9.5% vs Drsp 5.2% NT b. Nomac 63.4kg -> 64.4kg vs Drsp 63.7kg -> 64.0kg SS difference between groups (p=0.001) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, NT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, NT)	OK	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 (OL, NT)	OK	OK	OK								

- Deux études randomisées ont comparé l'acétate de nomégestrol + 17 β -estradiol et la drospirénone + éthinyl estradiol chez plus de quatre mille femmes fertiles. Ces études n'ont pas montré de différence significative au niveau de l'index Pearl entre les deux pilules combinées et leur efficacité contraceptive a été similaire.

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: NA

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.1.8. Associations estroprogestatives: prise continue versus prise cyclique

Combined hormonal contraception* cyclical use (28d) vs extended cycle (70d vs 91d vs 120d vs 364d) (From Edelman 2005: a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005), (d. Klipping 2012a and 2010b)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 4 n=2571	1 year	Age: 18-40y Healthy females At risk for pregnancy No COC contra- indications	Pregnancy N=4 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005, d. Klipping 2012)	(a) 4/456 (continuous 91d) vs 3/226 (cyclic 28d) -> NS (b) 0/198 (continuous 70d) vs 0/96 (cyclic 28d) -> NT (c) 1/105 (91-day cycle 364d) vs 0/108 (cyclic 28d) -> NS (d) Pearl-index : 0.64 (flexible regimen 24-120d), NR for other regimens -> NT							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-2 (low Jadad, low FU)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2 (low Jadad, low FU)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-2 (low Jadad, low FU)	OK	OK	OK					
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Total bleeding days (bleeding + spotting) during 1y N=3 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, d. Klipping 2012)	(a) 48d (continuous 91d) vs 51d (cyclic 28d) -> NS (c) 82d (continuous 91d) vs 65d (cyclic 28d) -> NS 89d (continuous 364d) vs 65d (cyclic 28d) -> NS (d) 41d (flexible 24-120d) vs 66d (cyclic 28d) -> SS (p<0.0001) 61d (fixed 120d) vs 66d (cyclic 28d) -> NT										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Intracyclic bleeding/spotting (max. length of episodes) N=1 (Klipping 2012)	4.1d (flexible 24-120d continuous) vs 16.5d (fixed 120d continuous) vs 5.8d (cyclic 28d)										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Discontinuation due to bleeding N=3 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005)	(a) 35/456 (continuous 91d) vs 4/226 (cyclic 28d) OR= 2.99 (95%CI 1.50,5.93) SS in favor of cyclic regimen p=0.0018 (b) 26/198(continuous 70d) vs 2/96 (cyclic 28d) OR= 3.59 (95%CI 1.57,8.22) SS in favor of cyclic regimen p=0.0025 (c) 13/105 (continuous 91d) vs 0/108 (cyclic 28d) OR= 8.59 (95%CI 2.80, 26.30) SS in favor of cyclic p=0.00017 20/109 (continuous 364d) vs 0/108 (cyclic 28d) OR= 8.87 (95%CI 3.54, 22.21) SS in favor of cyclic p=0.00001										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (low FU)</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (low FU)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (low FU)								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

*Combined hormonal contraception:

- (a) 30 µg ethinyl estradiol and 150 µg levonorgestrel, 28-day versus 91-day cycles
- (b) 30 µg ethinyl estradiol and 150 µg desogestrel, 28-day versus 70-day cycles
- (c) 15 µg ethinyl estradiol and 120 µg etonogestrel, 28-day versus 91-day versus 364-day cycle (contraceptive ring)
- (d) 3 mg drospirenone + 20 µg ethinyl estradiol 28-day (24d active +4d hormone-free) versus fixed extended 120-day versus flexible extended 24-120-day where women could choose the length of continuous intake, they were advised to have a 4-day tablet-free interval if bleeding and/or spotting occurred for three consecutive days

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.1.9. Associations estroprogestatives: effet sur le poids

Pilules estroprogestatives versus placebo

Levonorgestrel 100 µg + Ethinyl estradiol 20 µg vs. placebo (Coney 2001) (from Gallo 2011b)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 721	6 cycles	- Healthy women - Age: ≥14y - regular menses and moderate facial acne	Mean weight change in kg at cycle 6	Mean diff= 0.30 (95% CI -0.23, 0.83), NS			
				<u>Quality</u> - 1 (low FU, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

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

Patch transdermique versus placebo

Skin patch norelgestromin 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Sibai 2001) (from Gallo 2011b)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 136	9 cycles	- not described	Gained >5% baseline weight at cycle 9	OR=0.95 (95% CI 0.30, 2.98), NS		
				<u>Quality</u> -2 (low JADAD, number randomised, FU, ITT, not reported)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1 (study population not reported)
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>			
			Lost >5% baseline weight at cycle 9	OR=0.27 (95% CI 0.04, 1.82), NS		
<u>Quality</u> -2	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1		<u>Imprecision</u> OK		
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

Dans une revue Cochrane de 2011, nous avons identifié 1 étude contrôlée par placebo concernant une pilule contraceptive combinée qui a rapporté des résultats pondéraux. La pilule étudiée contenait de la norelgestromine 150 µg + éthinylestradiol 20 µg. Il n'y a pas eu de différence significative entre ce patch et le placebo au niveau du nombre de femmes ayant rapporté un changement de poids de plus de 5% après 9 cycles.
GRADE: very low quality of evidence

Pilule estroprogestative versus pilule estroprogestative

<p>Desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Serfaty 1998, Endrikat 1999)</p> <p>Desogestrel 150 µg and Ethinyl Estradiol 30 µg vs. levonorgestrel 50-75-125 µg + Ethinyl Estradiol 30-40-30 µg (Lachnit-Fixxon 1984)</p> <p>Prolonged regimen desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. standard regimen desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Cachrimanidou 1993)</p> <p>Drospirenone 3 mg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Gruber 2006)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Endrikat 1997)</p> <p>Gestodene 75 µg and Ethinyl Estradiol 30 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Coenen 1996, Kirkman 1994)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Brill 1991, Halbe 1998, Koetsawang 1995, Coenen 1996)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. norgestimate 250 µg + Ethinyl Estradiol 35 µg (Brill 1991)</p> <p>Levonorgestrel 100 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Endrikat 2001)</p> <p>Levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Loudon 1990)</p> <p>Levonorgestrel 50-75-125 µg + Ethinyl Estradiol 30-40-30 µg vs. levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Kashanian 2010)</p> <p>Norgestimate 250 µg + Ethinyl Estradiol 35 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Brill 1991)</p> <p>(all from Gallo 2011b)</p>																			
N/n	Duration	Population	Results																
N=14, n=9.179	12 cycles	<ul style="list-style-type: none"> - Healthy women - Age: 16 - 45 y - regular menses - 4 studies include only patients with normal weight 	<p>Gained ≥ 2 kg</p> <p><u>At cycle 6:</u> DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20: <i>(Serfati)</i> OR=0.84 (95% CI 0.58, 1.22), NS GSD75+EE30 vs. DSG150+EE30: <i>(Brill, Halbe, Koetsawang)</i> OR=1.18 (95% CI 0.87, 1.60), NS GSD75+EE30 vs. NGM250+EE35: <i>(Brill)</i> OR=1.54 (95% CI 0.92, 2.60), NS LNG100+EE20 vs. LNG150+EE30: <i>(Endrikat 2001)</i> OR=1.26 (95% CI 0.74, 2.15), NS NGM250+EE35 vs DSG150+EE30: <i>(Brill)</i> OR=1.15 (95% CI 0.65, 2.06), NS</p> <p><u>At cycle 12:</u> DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20: <i>(Endrikat 1999)</i> OR=1.13 (95% CI 0.85, 1.49), NS GSD75+EE20 vs GSD75+EE30: <i>(Endrikat 1999)</i> OR= 1.06 (95% CI 0.63, 1.81), NS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p> <p><u>At cycle 6:</u> <i>(Lachnit)</i> DSG150+EE30 vs. LNG50-75-125+EE30-40-30: OR=3.29 (95% CI 1.84, 5.88), SS in favor of levonorgestrel</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			-1	OK	OK	OK													
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			-1	NA	OK	OK													
			<p>Lost ≥ 2 kg</p> <p>DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20 <u>At cycle 6 (Serfati):</u> OR=1.65 (95% CI 1.13, 2.41), SS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	OK	OK	OK								
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			OK	OK	OK	OK													

			<p>DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20 <u>At cycle 12</u> (Endrikat 1999): OR=0.95 (95% CI 0.68, 1.33), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low JADAD, low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>GSD75+EE20 vs. GSD75+EE30 <u>At cycle 12</u> (Endrikat 1997): OR=1.13 (95% CI 0.63, 2.03), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>LNG100+EE20 vs. LNG150+EE30 <u>At cycle 13</u> (Endrikat 2001) OR=1.31 (95% CI 0.70, 2.44), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK	OK								
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
OK	OK	OK	OK																																
		Mean weight change	<p>Prolonged regimen DSG150 + EE30 vs. standard regimen DSG150 + EE20 <u>At cycle 12</u> (Cachrimanidou 1993): Mean difference in weight change= 0.57 kg (95% CI -0.42, 1.56), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low JADAD, low FU, no ITT)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>DRSP 3 mg + EE20 vs. DSG150 + EE20 <u>At cycle 7</u> (Gruber 2006): Mean difference in weight change= -0.67 kg (95% CI -1.16, -0.18), SS in favor of drospirenone</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p> <p>GSD75 + EE30 vs. DSG150 + EE20 <u>At cycle 6</u> (Coenen 1996, Kirkman 1994): mean difference in body mass % change= 0.70 (95% CI -1.32, 2.72), NS (Kirkman 1994): mean difference in weight change= 0.20kg (95% CI 0.00, 0.40), NS</p> <p>GSD75 + EE30 vs. DSG150 + EE30 <u>At cycle 6</u> (Coenen 1996): Mean difference in body mass % change= 0.8 (-1.18, 2.78), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p> <p>LNG150 + EE30 vs. GSD75 + EE30 <u>At cycle 6</u> (Loudon 1990): Mean difference in weight change= 0.70 kg (95% CI 0.14, 1.26), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	NA	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>				
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	NA	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
OK	NA	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																

				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
				LNG50-75-125 + EE30-40-30 vs. LNG150 + EE30 <i>At cycle 6 (Kashanian 2010):</i> Mean difference in weight change= -0.02 kg (95% CI -0.06, 0.03), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			

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

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

Anneau vaginal versus pilule estroprogestative

Vaginal ring etonogestrel 120µg + Ethinyl Estradiol 15µg vs. levonorgestrel 150µg + Ethinyl Estradiol 30µg (Oddsson 2005)												
Vaginal ring etonogestrel 120µg + Ethinyl Estradiol 15µg vs. drospirenone 3mg + Ethinyl Estradiol 30µg (Milsom 2006)												
(from Gallo 2011b)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 2.047	13 cycles	- Healthy women - Age: ≥ 18y	Gain ≥ 7% of body weight at cycle 13	Reported in 1/2 studies (Oddsson 2005) OR=0.84 (95% CI 0.55, 1.28) NS								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low FU and modified ITT)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU and modified ITT)	NA	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low FU and modified ITT)	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			Lost ≥ 7% of body weight at cycle 13	Reported in 1/2 studies (Oddsson 2005) OR=1.39 (95% CI 0.83, 2.32) NS								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	NA	OK	OK						
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Mean weight change in kg at cycle 13 or last assessment	Reported in 1/2 studies (Milsom 2006) Mean diff=0.40 (95% CI 0.03, 0.77) SS in favor of COC											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.1.10. Pilules estroprogestatives avec drospirénone: effet sur la tension artérielle

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

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

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

- une pilule contraceptive combinée contenant de l'acétate de nomégestrol 2.5mg et 17β-estradiol 1.5mg (Westhof 2012, Mansour 2011)
- une pilule contraceptive contenant du désogestrel 150µg / éthinyloestradiol 30µg (Foidart 2000)
- l'anneau vaginal (Mohamed 2011, Ahrendt 2006)

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

4.2. Pilule à base de progestatif seul

4.2.1. Désogestrel-75µg versus lévonorgestrel-30µg.

Desogestrel 75µg/d vs Levonorgestrel 30µg/d (Grimes 2010)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1, n= 1320	13 cycles	- Healthy sexually active women - Age: 18-45y	Pregnancy	RR=0.27 (95%CI: 0.06-1.19), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	-1 (underpowered)
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation: AEs	RR=1.22 (95%CI: 0.81-1.84), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation: irregular bleeding	RR=1.32 (95%CI: 0.99-1.78) p=0.062, NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation: total	RR=1.21 (95%CI: 0.99, 1.47) p=0.057, NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			

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

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: *high quality of evidence*

4.2.2. Pilule progestative versus pilule estroprogestative

Levonorgestrel 150µg + ethinylestradiol 30µg versus levonorgestrel 30µg (Sheth 1982)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 n= 265	2 years	- Healthy women - mean age 25.5	- discontinuation for accidental pregnancy (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 2.7% LNG30: 9.5% no specific p-value reported at 676 days EE30/LNG150: 4.5% LNG30: 9.5% p=0.089 for this comparison; NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 high drop out, no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 unclear (no CI)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 high drop out, no ITT	NA	OK	-1 unclear (no CI)
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1 high drop out, no ITT	NA	OK	-1 unclear (no CI)						
- discontinuation for bleeding disturbances (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 9.7% LNG30: 26.0 no specific p-value reported (p= 0.052 for all 4 comparisons); NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td></td> <td></td> <td>-1</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2			-1			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-2			-1									
- discontinuation for all causes (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 52.6% LNG30: 60.9% no specific p-value reported (p=0.805 for all 4 comparisons) at 676 days EE30/LNG150: 70.5% LNG30: 74.2% no specific p-value reported (p=0.768 for all 4 comparisons)											

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

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

GRADE: low quality of evidence

Il y avait moins de sorties d'étude pour cause de troubles de saignement avec la pilule contraceptive combinée contenant 150 µg de lévonorgestrel + 30 µg d'éthinylestradiol qu'avec la pilule minidosée contenant 30 µg de

lévonorgestrel. Cependant, aucune valeur p n'a été rapportée pour cette comparaison en particulier. La valeur p de la différence entre les 4 bras d'étude était de 0,052.

GRADE: very low quality of evidence

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

4.3. Piqûre contraceptive à base de progestatif seul

4.3.1. Dispositif intra-utérin cuivre versus médorogestérone acétate dépôt (ou association estroprogestative)

Cu-intrauterine device vs depot medroxyprogesterone acetate (Feldblum 2005 and Stringer 2007 from Hofmeyr 2010)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 967	12-24m	a. Healthy sexually active women b. HIV+ postnatal women	Pregnancy N=2	OR=0.45 (95% CI 0.24, 0.84) p = 0.012, SS in favour of Cu-intrauterine device								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low FU)</td> <td>OK</td> <td>-1 (mixed control in 1 trial)</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU)	OK	-1 (mixed control in 1 trial)	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low FU)	OK	-1 (mixed control in 1 trial)	OK						
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>									
			Discontinuation N=2	(Feldblum 2005): OR=0.14 (95% CI 0.06, 0.34) p = 0.000014, SS in favour of Cu-intrauterine device (Stringer 2007): OR=7.55 (95% CI 5.00, 11.38) p <0.00001, SS in favour of mixed hormonal contraception								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	-1	-1	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	-1	-1	OK						
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>												
PID (pelvic inflammatory disease) N=2	OR=3.90 (95% CI 0.44, 34.91) NS, p = 0.22											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	-1	OK			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	-1	OK									
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>												

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: very low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

4.3.2. Médroxyprogestérone acétate dépôt: administration sous-cutanée versus intramusculaire

DMPA subcutaneous vs DMPA intramuscular (Kaunitz 2009)				
N/n	Duration	Population	Results	
N=1, n= 535	2y	- Healthy sexually active women - Age: 18-35y (mean: 26y) - requesting long-term hormonal contraception	Pregnancy (2y cumulative rate, life table method) (PE)	DMPA-SC 0% vs DMPA-IM 0.8% (0.00-2.37) NT
				Grade assessment: <i>NA (not applicable)</i>
			2y Pearl index	DMPA-SC 0 vs DMPA-IM 0.35 (0.00-0.83) NT
				Grade assessment: <i>NA</i>
			Weight increase (mean, at 2y)	DMPA-SC: 3.4kg DMPA-IM: 3.5kg NT
				Grade assessment: <i>NA</i>

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

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

GRADE: *NA (not applicable)*

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

GRADE: *NA*

4.4. Système intra-utérin au lévonorgestrel

4.4.1. Système intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu >250mm2)

LNG-IUS vs Cu-IUD>250mm2 (Sivin 1994 and Baveja 1989 from French 2010).							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 3155	3-7y	-women from family planning clinics -18-40y	Pregnancy N=2	At 1y (N=2): life table diff: -0.16 (-0.65 – 0.34) NS rate ratio: 1.01 (0.71 – 5.82) NS At 3y (Baveja): rate ratio: 0.11 (0.01 – 2.12) NS At 5y (Sivin): rate ratio: 0.66 (0.25 – 1.75) N s			
				<u>Quality</u> -1 for incomplete reporting FU	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Amenorrhoea N=1 (Sivin 1994)	At 3 months: OR 2.35 (1.37 – 4.04) SS in favour of LNG IUS At 3 years: OR 11.08 (6.61 – 18.57) SS in favour of LNG IUS			
	<u>Quality</u> -1 for incomplete reporting	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK			
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		Discontinuation due to AE N=1 (Sivin 1994)	At 5 years: rate ratio 0.71 (0.56 – 0.89) SS in favour of LNG IUS				
			<u>Quality</u> -1	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK	
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		PID N=1 (Sivin 1994)	At 1 year: rate ratio: 1.23 (0.50-3.03) NS				
			<u>Quality</u> -1	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK	
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

Les femmes qui ont un stérilet hormonal ont un risque d'amenorrhée plus élevé. Le risk ratio augmente également avec le temps: 2.35 après 3 mois et 11.08 après 3 ans.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement au niveau de l'incidence de la 'pelvic inflammatory disease'.

GRADE: Moderate quality of evidence

4.4.2. Système intra-utérin au lévonorgestrel versus dispositif intra-utérin cuivre (Cu ≤250mm2)

LNG-IUS vs Cu-IU<250mm2 (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2010).						
N/n	Duration	Population	Results			
N=3, n= 5013	2-5y	-women from family planning clinics -18-40y	Pregnancy N=3	At 1y: life table diff (Baveja 1989): -0.90 (-2.01 – 0.21) NS rate ratio (Luukkainen 1986, Baveja 1989): 0.12 (0.03 – 0.49) SS in favour of LNG IUS		
				At 3y (Baveja 1989): life table diff: -0.56 (-1.30 -0.18) NS		
				At 5y (Andersson 1994, Baveja 1989): rate ratio: 0.08 (0.04 – 0.18) SS in favour of LNG-IUS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for incomplete reporting	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation due to AE N=3	At 1 year (Andersson 1994): rate ratio: 1 (0.59 – 1.68) NS		
				At 3 years (Baveja 1989): rate ratio: 1.14 (0.24 – 5.38) NS		
				At 5 years (Luukkainen 1986) rate ratio: 0.78 (0.25-2.44) NS		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 for incomplete reporting	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
PID N=1 (Luukkainen 1986)	At 2 years (1/3): rate ratio: 0.4 (0.01-1.13) NS					
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
	-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK		
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

- Ces trois études reprises dans une revue Cochrane ont comparé un stérilet hormonal (SIU -LNG) et un stérilet en cuivre (<250mm2). Dans deux études (Andersson 1994 et Luukkainen 1986) le stérilet en cuivre utilisé était le Nova-T et dans une autre étude (Baveja 1989) 3 stérilets en cuivre différents ont été utilisés: CuT 380Ag, CuT 220C ou CuT 200B. Les études ont inclus au total plus de 5000 patientes mais elles sont de faible qualité.

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.4.3. Système intra-utérin au lévonorgestrel versus pilules estroprogestatives

LNG-IUS vs combined oral contraceptives (Suhonen 2004 from French 2010).						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 193	1y	-women from family planning clinics -18-25u -nulliparous	Pregnancy N=1	No pregnancies were observed. NT		
			Grade assessment: <i>NA</i>			
			Discontinuation (patient choice)	At 1 year: rate ratio: 1.40 (0.48-4.02) NS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Absence of menstrual bleeding	At 1 year: OR: 8 (3.24-19.75) SS in favour of LNG-IUS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Breast tenderness	At 1 year: OR: 2.48 (1.32-4.68) SS more in LNG-IUS-group					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

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

Aucune grossesse n'a été constatée dans aucun des deux groupes. Aucun test statistique n'a été effectué.

GRADE: not applicable

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.5. Implant à base de progestatif seul

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

4.6. Début immédiat versus début lors de la menstruation suivante d'une contraception hormonale

4.6.1. Début immédiat versus début classique de la pilule estroprogestative

Immediate start COCs vs Conventional start COCs (Westhoff 2007 from Lopez 2008)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 1720	6m	- Healthy women requesting COCs - Age <25y - not pregnant - sexually active	Pregnancy per woman	OR= 0.89 (95%CI 0.63, 1.26) NS p=0.52			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (OL, no ITT, inadequate power)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Pregnancy per young woman (<18 years old)	OR= 0.58 (95%CI 0.31, 1.06) NS p=0.076			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (low Jadad)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Serious AEs	OR= 1.38 (95%CI 0.64, 3.00) NS p=0.41			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1 (low Jadad)	NA	OK		-1			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

- Nous avons sélectionné, dans une revue Cochrane, un vaste RCT impliquant des jeunes femmes et comparant l'instauration immédiate d'une pilule combinée à la méthode conventionnelle qui consiste à ce que la femme commence à prendre la pilule au premier jour des règles suivantes.
Il n'y avait pas de différence significative du point de vue de la survenue des grossesses entre les deux groupes, ni dans le sous-groupe des moins de 18 ans.

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

4.6.2. Début immédiat versus début classique de médoprogestérone acétate IM

Immediate start DMPA vs Bridge method before start DMPA (Rickert 2007 from Lopez 2008)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 333	6m	- Healthy women interested in using DMPA - Age 14-26y - not pregnant or breastfeeding - sexually active	Pregnancy per woman	3/101 (immediate DMPA) vs 25/232 (bridge) OR= 0.36 (95%CI 0.16, 0.84), p=0.018 SS in favour of immediate DMPA			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (low FU, inadequate power)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation	OR= 0.64 (95%CI 0.37, 1.11) NS p=0.11			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			High satisfaction with method	OR= 1.99 (95%CI 1.05, 3.77), p=0.034 SS in favour of immediate DMPA			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-1	NA	OK		OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
AEs			0 vs 0				

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

5. Résumé des résultats: Contraception Hormonale: indications spécifiques

5.1. Disménorrhée

5.1.1. Disménorrhée. Pilule estroprogestative versus placebo

No studies met our inclusion criteria

5.1.2. Disménorrhée. Pilule estroprogestative versus pilule estroprogestative

Gestodene 75µg + Ethinyl estradiol 20 µg vs Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 20µg (Endrikat 1999 and Serfaty 1998 from Wong 2009)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=2, n= 626	6-12 cycles	- Women with regular cycles and dysmenorrhea - Age: 18-45y (mean: 25.5y)	Pain improvement	219/324 vs 196/302 OR=1.11 (CI: 0.79-1.57), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad, OL, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study, lot of loss to FU)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, OL, no ITT)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad, OL, no ITT)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)					
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Discontinuation	45/324 vs 37/302 OR=1.15 (CI: 0.72-1.83), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study, lot of loss to FU)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

Ethinyl estradiol 0.02mg and 0.15mg desogestrel vs Ethinyl estradiol 0.02mg and 0.01mg levonorgestrel (Winkler 2004 from Wong 2009)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 349 out of 1027	6m	-Women requiring contraception, subgroup of women with dysmenorrhea - Age: 18-45y (mean: 28y)	Pain improvement	149/178 vs 158/171 OR=0.44 (CI: 0.23-0.84), SS in favour of desogestrel		
				<u>Quality</u> -2 (low Jadad, subgroup)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Discontinuati on	13/178 vs 3/171 OR=4.41 (CI: 1.23-15.77), SS in favour of desogestrel		
				<u>Quality</u> -2 (low Jadad, subgroup)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

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

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

GRADE: *low quality of evidence*

5.2. Ménorragie

5.2.1. Ménorragie. Pilule estroprogestative versus placebo

Estradiol valerate/dienogest vs placebo (Fraser 2011, Jensen 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 421 (a: 231 b: 190)	7 cycles	- Women with idiopathic heavy menstrual bleeding, prolonged menstrual bleeding or any combination - Age: ≥18y (mean: 38y)	Proportion of women with complete response to treatment (%) N=2	<p>(Fraser 2011): E2V/DNG 29.5% vs Placebo 1.2% SS, p<0.0001</p> <p>(Jensen 2011): E2V/DNG 29.2% vs Placebo 2.9% CI NR p<0.001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (composite EP)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (composite EP)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (composite EP)	OK	OK	OK						
			Reduction in volume of mean blood loss N=2	<p>(Fraser 2011): ITT: graphical presentation only, NT complete responder analysis (n=168): E2V/DNG -458.4ml vs Placebo -93.2 ml Mean adj diff= 373 ml (490 ml – 255 ml) CI NR, p<0.0001</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available (n=125): E2V/DNG -353ml vs Placebo -130ml Mean adj diff= -252ml (-339ml to -165ml), SS, p<0.001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (unclear reporting)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (unclear reporting)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (unclear reporting)	OK	OK	OK						
			Reduction in number of bleeding days N=2	<p>(Fraser 2011): only women with available data (n=170): E2V/DNG -3.7d vs Placebo -2.1d, CI NR, p=0.0186</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available(n=128): E2V/DNG -2.8d vs Placebo -2.2d, p=0.024</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK)
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	OK	OK	OK)									
Reduction in number of spotting days N=2	<p>(Fraser 2011): only in women with available data (n=170): E2V/DNG +2.1 vs Placebo -0.2, NT</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available(n=128): E2V/DNG +1.7d vs Placebo -0.2d, NT</p> <p>Grade assessment: <i>NA</i></p>											
Metrorrhagia, self-reported N=1 (Jensen 2011)	COC 5.0% vs pla 0%, NT											
Discontinuation due to AE N=2	(Fraser 2011): COC 9.7% vs pla 6.2%, NT (Jensen 2011): COC 9.2% vs pla 6.1%, NT											

*Complete response to treatment was defined as a composite of the following components: no bleeding episodes lasting more than 7 days; no more than four bleeding episodes overall; no bleeding episodes with a blood loss volume of 80 ml or more; no more than one bleeding episode increase from baseline; no more than 24 days of bleeding overall; and no increase from baseline in the total number of bleeding days.

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: NA

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

5.2.2. Ménorragie. Système intra-utérin au lévonorgestrel versus pilule estroprogestative

Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs ethinyl estradiol 30µg + levonorgestrel 150µg (Shabaan 2011)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 112	12m	- Women with heavy menstrual bleeding (self-reported) - Age: 20-50y	Women with treatment failure (%)			
			LNG-IUS: 11%			
			COC: 32%			
			HR=0.30 (0.14 – 0.73), SS, p=0.007			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low Jadad)	NA	OK	-1 (small study)
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Reduction in menstrual blood loss by alkaline hematin at 12m			
			LNG-IUS: 87.4%			
			COC: 35.0%			
			p= 0.013			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Reduction in pictorial blood assessment chart (PBLAC) score			
At 6m: LNG-IUS 89.5% vs COC 41.6%						
p<0.001						
At 12m: LNG-IUS 89.5% vs COC 41.6%						
p<0.001						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2 (low Jadad, subjective endpoint + OL)	NA	OK	-1			
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						
Total bleeding days per year						
LNG-IUS: 34.5d						
COC: 65.1d						
p<0.001, SS						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	-1			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Total spotting days per year						
LNG-IUS: 20.7d						
COC: 18.0d						
p=0.273, NS						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	-1			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

Treatment failure was defined as the initiation of an alternative medical treatment or the need for surgery

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

GRADE: *low quality of evidence*

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

GRADE: *very low to low quality of evidence*

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

GRADE: low quality of evidence

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

5.3. Acné

5.3.1. Acné. Association estroprogestative versus placebo

Levonorgestrel 100µg + Ethinyl estradiol 20µg (Leyden 2002, Thiboutot 2001) Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 20µg (Bayer 2011, Koltun 2008, Maloney 2008) Chlormadinone 2mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs placebo (Plewig 2009) (all from Arowojolu 2012)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 6 n= 2176	6 cycles	- healthy women - age: 14-45y - regular menstrual cycles - moderate acne vulgaris - normal Pap smear	Total lesion count (mean change, %)	Reported in 5/6 studies Mean difference=-9.98 (95% CI -16.51, -3.45) SS in favor of treatment (LNG) p= 0.0027 (N=2) Mean difference= 29.08 (95% CI 3.13, 55.03) SS in favor of treatment (DRSP) p= 0.028 (N=3)			
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Responders (≥50% improvement acne lesions)	Reported in 1/6 studies 161/251 (CMA) vs 55/126 (PLA) OR = 2.31 (95% CI 1.50, 3.55) SS in favor of treatment (CMA) p = 0.00015			
				<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: NA			
			Discontinuation due to AE	Reported in 6/6 studies OR= 0.88 NS difference (LNG vs PLA) OR= 0.71 NS difference (DRSP vs PLA) OR=3.49 SS in favor of placebo (CMA vs PLA)			
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> -1	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

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

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

5.3.2. Acné. Association estroprogestative versus association estroprogestative

Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs Cyproterone 2mg + Ethinyl estradiol 35µg (Van Vloten 2002) Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg (Kelly 2010) Desogestrel 25-125µg + Ethinyl estradiol 20-30µg vs Cyproterone 2mg (CPA) + Ethinyl estradiol 35µg (Dieben 1994, Vartiainen 2001) Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Gestodene 75µg + Ethinyl estradiol 30µg (Halbe 1998, Koetsawang 1995, Mango 1996) Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Chlormadinone 2mg/d + Ethinyl estradiol 30µg (Worret 2001) Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Cyproterone 2mg + Ethinyl estradiol 35µg (Carlborg 1986) Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Levonorgestrel 100µg + Ethinyl estradiol 20µg (Winkler 2004) Nomegestrol acetate 2.5mg + E2 1.5 mg vs Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg (Mansour 2011) (all from Arowojolu 2012)												
N/n	Duration	Results										
N= 10 n= 5823	6-13 cycles	DRSP 3mg + EE 30	Mean percentage change in total acne count at cycle 9	Mean difference= -2.50 (95% CI -26.96, 21.96) NS p = 0.84								
	Population	vs CPA 2mg + EE 35 N=1 (Van Vloten 2002)										
	- healthy women											
	- age: 14-45y											
	- regular menstrual cycles											
	- mostly women with (moderate) acne vulgaris											
	- normal Pap smear											
		DRSP 3mg + EE30	Discontinuation due to acne deterioration	4/282 (DRSP) vs 11/142 (LNG) OR=0.16 (95% CI 0.05, 0.47) SS in favor of DRSP p = 0.00088								
		vs LNG 150µg + EE 30 N=1 (Kelly 2010)										
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small trial)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small trial)
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small trial)								
	DSG 25-125 µg / EE 40-30	Women with moderate acne at cycle 6	N=1 (b) OR=1.19 (95% CI 0.61, 2.34) NS p = 0.61									
	vs CPA 2 mg / EE 35 N=2 a. Dieben 1994 b. Vartiainen 2001	Women with severe acne at cycle 6	N=1 (b) OR=2.00 (95% CI 0.39, 10.21) NS p = 0.41									
		Discontinuation (non-acne adverse event)	N=1 (b) OR=1.60 (95% CI 0.45, 5.73) NS p = 0.47									
		Discontinuation (worsening of acne)	N=1 (b) OR=1.05 (95% CI 0.06, 16.90) NS p = 0.97									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1(wide CI)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, no ITT)	OK	OK	-1(wide CI)	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad, no ITT)	OK	OK	-1(wide CI)									
	DSG 150µg + EE 30	Women without acne at cycle 6	(N=2: a, b) OR=1.17 (95% CI 0.82, 1.66) NS p = 0.38									
	vs GSD 75µg + EE 30 µg N=3 a. Halbe 1998 b. Koetsawang 1995 c. Mango 1996 (too small)	Women with moderate or severe acne at cycle 6	(N=2: a,b) OR=1.78 (95% CI 0.73, 4.32) NS p = 0.20									
		Discontinuation (side effects)	(N=2: a, b) OR=0.61 (95% CI 0.40, 0.93) SS in favor of DSG p = 0.022									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (no ITT)	OK	OK	OK	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (no ITT)	OK	OK	OK									

	LNG 150 µg / EE 30 vs CMA 2 mg / EE 30 µg N=1 (Worret 2001)	≥50% reduction pustules and papules cycle 12	OR=0.58 (95% CI 0.33, 1.02) NS p = 0.057												
		self assessed acne improvement at cycle 12	OR=0.16 (95% CI 0.04, 0.57) SS in favor of CMA p = 0.0049												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: moderate quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)	OK	OK	OK	Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
	-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)	OK	OK	OK											
	Grade assessment: moderate quality of evidence														
	LNG 150 µg / EE 30 µg vs CPA 2 mg / EE 35 µg N=1 (Carlborg 1986)	Mean change in total acne lesions (cycle 6)	Mean difference= 2.50 (95% CI -8.81, 13.81) NS p = 0.66												
		Women with dermatologist "good" acne assessment (cycle 6)	OR=0.29 (95% CI 0.12, 0.68) SS in favor of CPA p = 0.0049												
		Women with "good" acne self-assessment (cycle 6)	OR=0.23 (95% CI 0.09, 0.54) SS in favor of CPA p = 0.00087												
		Discontinuation due to side effects	OR=1.35 (95% CI 0.40, 4.60) NS p = 0.63												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small trial)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: low quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	-1 (small trial)	Grade assessment: low quality of evidence			
		Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	-1 (small trial)											
	Grade assessment: low quality of evidence														
		OR=1.55 (95% CI 1.03 to 2.32) SS in favor of DSG p = 0.036													
DSG 150 µg / EE 20 µg vs LNG 100 µg / EE 20 µg N=1 (Winkler 2004)	Improvement comedones week 25	OR =1.00 (95% CI 0.67, 1.50) NS p=0.99 / OR =1.47 (95% CI 0.91, 2.38) NS p = 0.12													
	Improvement in papules / pustules week 25	OR= 0.96 (95% CI 0.58, 1.60) NS p = 0.88													
	Adverse events related to treatment														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: moderate quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK	Grade assessment: moderate quality of evidence				
Quality	Consistency	Directness	Imprecision												
-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK												
Grade assessment: moderate quality of evidence															
NOMAC 2.5 mg / E2 1.5 mg versus DRSP 3 mg / EE 30 µg N=1 (Mansour 2011)	Clinician assessment of worsening acne after cycle 13 (participants with acne at baseline)	37/512 (NOMAC) vs 3/171 (DRSP) OR= 2.69 (95% CI 1.29-5.63) SS in favour of DRSP (more worsening with NOMAC)													
	Clinician assessment of improved acne after cycle 13 (participants with acne at baseline)	248/512 (NOMAC) vs 105/171 (DRSP) OR= 0.60 (95% CI 0.42-0.84) SS in favour of DRSP													

			Discontinuation due to acne	53/1591 (NOMAC) vs 1/535 (DRSP) OR= 3.56 (95% CI 1.91-6.63) SS in favour of DRSP			
				<u>Quality</u> -1 (OL, early dropout high)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence							

- Nous avons sélectionné 11 études d'une revue Cochrane de 2012 ayant comparé différentes pilules combinées entre elles en termes de résultats sur l'acné, ceci malgré le fait qu'il n'existe pas de méthode standard pour évaluer le degré de sévérité de l'acné. En raison des différentes compositions des pilules étudiées, aucune méta-analyse n'a été effectuée. Les pilules étudiées disponibles sur le marché belge étaient la drospirénone 3 mg + éthynyl estradiol 30 µg, le chlormadinone 2 mg + éthynyl estradiol 30µg, le lévonorgestrel 100 ou 150 µg + éthynyl estradiol 20 ou 30 µg, le désogestrel 150µg + éthynyl estradiol 20 ou 30µg, le désogestrel 25-125-µg + éthynyl estradiol 30-40 µg, la cyprotérone 2 mg + éthynyl estradiol 35 µg et le gestodène 75 µg + éthynyl estradiol 30 µg, nomégestrol acétate 2.5mg + 17β-estradiol 1.5mg

Discussion des résultats par comparaison.

- DRSP 3 mg + EE 30 µg versus CPA 2 mg + EE 35 µg: pas de différence significative au niveau des lésions acnéiques

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

- DSG 25-125 µg + EE 30-40 µg versus CPA 2 mg + EE 35 µg: pas de différence significative au niveau de l'évolution de l'acné.

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

- NOMAC 2.5 mg / E2 1.5 mg versus DRSP 3 mg / EE 30 µg: après 13 cycles, des cliniciens ont évalué l'aggravation de l'acné significativement plus importante sous NOMAC et l'amélioration de l'acné plus importante sous DRSP. Il y a aussi eu significativement plus d'arrêts du traitement liés à l'acné sous NOMAC que sous DRSP.

GRADE: moderate quality of evidence

Du fait des différentes compositions des pilules contraceptives orales tant en termes de type de progestagène que de dosage, il est difficile de les comparer entre elles. De plus, chacune des comparaisons n'est basée que sur un nombre limité de données disponibles.

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

La pilule estroprogestative contenant de la drospirénone semble plus efficace que la pilule contenant du nomégestrol acétate au niveau de tous les critères d'évaluation.

5.4. Kystes ovariens fonctionnels

5.4.1. Kystes ovariens fonctionnels. Association estroprogestative versus temporisation (watchful waiting)

Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 20µg vs expectant management (Bayar 2005 from Grimes 2011)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 141	24m	- Pre-menopausal Turkish women - Age <50y - low serum CA-125 antigen - Ovarian cyst detected by transvaginal US in first 5d of cycle	Resolution of cyst by 6m	51/67 vs. 62/74 OR=0.62 (0.27 – 1.42), NS			
				<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1 (specific population)	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

5.5. Syndrome prémenstruel

5.5.1. Syndrome prémenstruel. Association estroprogestative versus association estroprogestative

Drospirenone 3mg/Ethinylestradiol 30µg vs Desogestrel 150µg/Ethinylestradiol 30µg (Foidart 2000 from Lopez 2012)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1 N=900	26 cycles	Healthy women Age: 18-35y	Premenstrual symptoms	OR=0.87 (0.63-1.22), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>-1 (healthy women)</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	-1 (healthy women)
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad)	NA	-1 (healthy women)	OK					
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Adverse events	Nausea: OR=1.33 (0.69-2.58), NS Headache: OR=0.78 (0.52-1.17), NS Breast pain: OR=1.34 (0.87-2.05), NS Breakthrough bleeding: OR=1.14 (0.69-1.91), NS Total AEs related to drug: OR=1.02 (0.78-1.33), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK		
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

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

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

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

GRADE: *low to moderate quality of evidence*

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

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

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

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

5.6. Endométriose

5.6.1. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative continue versus placebo

Postoperative continuous combined oral contraceptive (COC) vs placebo (Sesti 2007)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 145 in two treatment arms	12m (=6m treatment + 6m follow-up)	- Nulliparous women who underwent conservative pelvic surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV - Age: ≤40y (mean 30y)	Dysmenorrhea (VAS 0-10)	Baseline: COC 8.2 vs pla 7.9 At 12m: COC 5.5 vs pla 6.4 P<0.001, SS in favour of COC		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Non-menstrual pelvic pain (VAS 0-10)	Baseline: COC 8.5 vs pla 8.0 At 12m: COC 5.0 vs pla 8.5 P<0.001, SS in favour of COC		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Deep dyspareunia (VAS 0-10)	Baseline: COC 6.8 vs pla 6.8 At 12m: COC 4.5 vs pla 4.8 P<0.001, SS in favour of COC		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Quality of life	Graphical representation of results "Increase of scores for all domains of SF-36 questionnaire in all women at 12 months' follow-up." NT		
Grade assessment: <i>NA (not applicable)</i>						
Safety	No details reported: Spotting, bloating, weight gain, headache,... "Side effects were well tolerated."					

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: NA (not applicable)

- Les effets indésirables n'ont pas été rapportés en détail.

5.6.2. Endométriose après chirurgie. Pilule estroprogestative cyclique versus continue versus placebo ou pas de traitement

Postoperative Cyclic COC vs Continuous COC vs placebo/no therapy (Sesti 2009, Seracchioli 2010a and 2010b*)						
N/n	Duration	Population	Results			
Recurrence N=2, n= 368 Pain N=1 n= 311	Sesti 2009 treatment 6m, FU 18m Seracchioli 2010a/b 24m	- Women of reproductive age who had surgery for endometrioma - Age: ≤40y (mean 30y)	Recurrence of endometrioma (PE) N=2 (Sesti 2009, Seracchioli 2010a)			
			<i>(Sesti 2009):</i> 6m continuous COC 15.0% vs pla 16.6%, p=0.803, NS <i>(Seracchioli 2010a):</i> 24 m cyclic COC 15% vs continuous COC 8% vs no COC 29%, p=0.003 (SS difference for continuous and cyclic vs pla)			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-2 (low Jadad, poor statistical analysis)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Recurrence- free survival N=1 (Seracchioli 2010a)	Graphical presentation: significant difference between non-users versus cyclic (p=0.012) and continuous users (p=0.006)		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Dysmenorrhea (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: scores significantly lower in continuous users than cyclic and non-users (p<0.0005)					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Dyspareunia (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: NS at 6, 12 and 24m at 18m after surgery, continuous users showed lower VAS score than non-users (p=0.01)					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Chronic pelvic pain (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: NS (test not reported)					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Study withdrawal due to AEs N=3	<i>(Sesti 2009):</i> 0.02% continuous COC vs 0% placebo <i>(Seracchioli 2010a/b):</i> cyclic COC 5.9% vs cont. COC 5.1% vs no therapy 0% NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						

* It is unclear whether the populations of Seracchioli 2010a and 2010b are different or if there is an overlap

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

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

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: NA

5.7. Pérимénopause

Aucune étude n'a été trouvée.

5.8. Fibromes utérins

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

6. Résumé des résultats : Contraception d'urgence

6.1. Contraception d'urgence. Lévonorgestrel versus ulipristal

Ulipristal 50 mg unmicronised or 30mg micronized vs levonorgestrel 2x0.75mg or 1x1.5 mg within 72 or 120 hours (Creinin 2006 and Glasier 2010) from Arowojolu 2012						
N/n	Population	Results				
N=2 n=3893	≥16 years of age requesting EC within 3 or 5 days after unprotected intercourse -regular menstrual cycles - not using any hormonal contraception	Observed number of pregnancies (treatment within 0-72 h)	22/1619 (UPA) vs 35/1626 (LNG) RR=0.63 [95% CI 0.37, 1.07] NS p=0.089			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (unclear exclusions, different treatment regimens)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
		Menses early	199/1788 (UPA) vs 462/1805(LNG) RR=0.43 [95% CI 0.37, 0.50] SS (less frequent with UPA) p<0.00001			
		Menses delayed	371/1788 (UPA) vs 227/1805(LNG) RR=1.65 [95% CI 1.42, 1.92] SS (more frequent with UPA) p<0.00001			
		Spotting/bleeding after treatment (Creinin 2006 only)	5/775 (UPA) vs 7/774(LNG) RR=0.71 [0.23, 2.24] NS p=0.56			
		Abdominal pain (Glasier 2010 only)	56/1104 (UPA) vs 75/1117(LNG) RR=0.76 [95% CI 0.54, 1.06] NS p=0.10			
		Nausea	170/1879 (UPA) vs 150/1891(LNG) RR=1.14 [0.93, 1.41] NS p=0.20			
		Vomiting (Creinin 2006 only)	2/775 (UPA) vs 2/774(LNG) RR=1.00 [95% CI 0.14, 7.07] NS p= 1.0			
		<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
		-1	OK	OK	OK	
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				

- Une analyse Cochrane a trouvé 2 RCT qui ont comparé l'ulipristal au lévonorgestrel dans la contraception d'urgence. Une méta-analyse a été réalisée malgré les différences de schéma de traitement et de délai suivant le rapport sexuel non protégé. Une étude a comparé l'UPA 50 mg (non micronisé) et le LNG 2x0.75 mg (à 12 heures d'intervalle) administrés dans les 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé. L'autre étude a comparé l'UPA 30mg (micronisé) et le LNG 1x 1.5mg administrés dans les 120 heures suivant le rapport sexuel non protégé. Les deux études étaient des études de non-infériorité qui n'ont montré aucune différence significative entre l'UPA et le LNG pour les délais <72 heures.

La méta-analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre l'UPA et le LNG administrés dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé.

GRADE: moderate quality of evidence

Avec le LNG les règles reviennent significativement plus souvent plus rapidement qu'espéré qu'avec l'UPA. Avec l'UPA les règles reviennent significativement plus souvent plus tard qu'espéré. Aucune différence significative n'a été constatée au niveau du spotting ou des pertes de sang, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements.

GRADE: moderate quality of evidence

L'auteur d'une des études (Glasier 2010) a également fait une méta-analyse de ces deux études. Cet auteur constate par contre une différence statistiquement significative entre l'UPA et le LNG administré dans les 72

heures suivant le rapport sexuel non protégé (OR= 0.58 (95% IC 0.33-0.99); p =0.046). Il n'est pas clair si la différence de quelques patients dans les calculs en est la cause ou plutôt la différence de méthode.

6.2. Contraception d'urgence: "Advance provision" versus "standard care"

Advance vs standard provision emergency contraception (<i>Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schwartz 2008, Schreiber 2009</i>) from Polis 2007							
N/n	Duration	Population	Results				
N=11, n=7695	3-12 cycles	- Healthy women - Age: 14-45y (mostly teens) - Exclusion: tubal ligation, using IUD, implant or injectable contraception, trying to get or being pregnant	Pregnancy rate (at 6 month follow-up)	OR= 0.92 (0.70 to 1.20), NS			
			N=8 (<i>Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006</i>)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (no ITT)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Pregnancy rate (at 12 month follow-up)	OR=0.98 (0.76 to 1.25), NS			
			N=5 (<i>Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raymond 2006, Schreiber 2009</i>)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low FU)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Use of emergency contraception (once or more during trial)	OR=2.47 (1.80 to 3.40) SS favours advance provision			
			N=10 (<i>Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schreiber 2009, Schwartz 2008</i>)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Multiple uses of emergency contraception during trial	OR= 4.13 (1.77 to 9.63) SS favours advance provision						
N=3 (<i>Hu 2005, Raine 2005, Raymond 2006</i>)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Mean time interval between unprotected intercourse and use of emergency contraception	Mean diff= -12.98 (-16.66 to -9.31), SS favours advance provision						
N=2 (<i>Ekstrand 2008, Lo 2004</i>)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

- Une méta-analyse d'onze RCT menés chez des femmes en âge de procréer (surtout des adolescentes) a comparé la mise à disposition préventive d'une contraception d'urgence, au cas où des rapports sexuels non protégés auraient lieu, à la délivrance d'une contraception d'urgence après le coït non protégé, selon la procédure habituelle.

La mise à disposition préventive d'une contraception d'urgence n'a pas réduit de manière significative le nombre de grossesses en dépit du fait que la contraception d'urgence était davantage et plus rapidement utilisée par cette pratique.

GRADE: low to moderate quality of evidence

7. Études observationnelles. Contraception hormonale: effets indésirables graves mais rares

7.1. Risque général de cancer

La prise de la pilule est associée à une diminution du risque de cancer ovarien, de cancer endométrial et de cancer colorectal (voir plus loin). Le risque de cancer du col de l'utérus est cependant accru (voir plus loin), tout comme le risque de cancer du sein qui pourrait légèrement augmenter (voir plus loin). L'effet net sur l'incidence de tous les cancers semble toutefois positif.

Une très grande étude de cohorte britannique réalisée à long terme avec plus de 45 000 participantes et plus de 1 000 000 femmes-années observées nous donne plus d'informations à ce sujet. (Hannaford 2007). Entre 1968 et 1996, ces femmes ont été observées de manière intensive par leur médecin généraliste; une grande partie d'entre elles ont ensuite continué à être suivies, moins intensivement, dans les bases de données des National Health Services jusqu'en 2004. Les auteurs ont aussi bien rapporté des données issues de la « cohorte de médecins généralistes » (suivi moins long mais informations détaillées) que des données provenant de la cohorte entière (suivi plus long, mais informations moins détaillées). Dans la cohorte entière, l'incidence générale du cancer était significativement plus faible chez les femmes ayant pris un jour la pilule que chez les femmes ne l'ayant jamais prise (RR: 0,88; IC à 95% de 0,83-0,94); dans la cohorte de médecins généralistes, la différence n'était pas significative. Dans cette étude, les femmes ont pris la pilule pendant 44 mois en moyenne. Le risque de cancer était toutefois accru lors de la prise prolongée (RR pour la prise pendant 8 ans ou plus (vs aucune prise): 1,22; IC à 95% de 1,07-1,39). 75% des pilules utilisées dans l'étude contenaient 50 µg d'estrogène; 3% étaient des pilules de progestérone seule. Étant donné qu'une femme prend souvent différentes pilules contenant une dose différente d'estrogène au cours de sa vie, il était impossible d'effectuer une analyse de sous-groupe selon la composition de la pilule.

Overall Cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 45950 Full cohort: 1084066 person years GP cohort 555666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	- ever use hormonal contraception versus never use	Overall cancer incidence	Full cohort: RR: 0,86 95%CI: 0,77-0,96
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,97 95%CI: 0,88-1,06 GP cohort RR 1,22 95%CI: 1,07-1,39

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

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

All cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	All cancer mortality	Full cohort: RR: 0,85 95%CI: 0,78-0,93
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,88 95%CI: 0,75-1,04 GP cohort: RR 0.96 95%CI : 0.77 to 1.20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Grade

<i>Overall cancer risk and cancer mortality decreased with use of hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.2. Risque accru de cancer du sein

7.2.1. Généralités

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

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 54 n = 153.536	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Current use hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,24 p < 0,00001
			Use of hormonal contraception stopped < 5 y versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,16 p = 0,00001
			Use of hormonal contraception stopped < 10 y versus never use	Breast cancer risk	RR : 1,07 p = 0,009
			Use of hormonal contraception stopped > 10 y versus never use	Breast cancer risk	NS

Une grande méta-analyse d'études observationnelles a établi un risque accru de cancer du sein chez les femmes âgées de moins de 50 ans ayant pris la pilule auparavant par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise. Les chercheurs établissent que le risque augmente lorsque la pilule est prise avant la première grossesse menée à terme; surtout en cas de prise pendant plus de 4 ans avant cette première grossesse. Les données de cette méta-analyse ne s'attachent pas ou pas suffisamment à différencier davantage la durée de l'utilisation, la durée depuis la dernière utilisation ou la

composition hormonale de la pilule utilisée (Kahlenborn 2006). Toutes les études ont été réalisées entre 1980 et 2000, une période au cours de laquelle la prise de pilule était comparable à la prise actuelle (estrogènes plus faiblement dosés, mais début plus précoce et utilisation plus longue).

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Kahlenborn 2006					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 37 n = 43.041	observational studies on premenopausal* breast cancer with information on contraceptive use *premenopausal = < 50 years	Current use hormonal contraception versus never use	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,19 (95%CI:1,09-1,29)
			Nullipara	Premenopausal breast cancer risk	NS
			Nullipara with > 4 y of use	Premenopausal breast cancer risk	NS
			Para	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,29 (95%CI:1,20-1,40)
			In case of use before first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,44 (95%CI:1,28-1,62)
			In case of use after first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,15 (95%CI:1,06-1,26)
			In case of > 4 y of use before first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,52 (95%CI:1,26-1,82)

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results*	
cohort	n = 45.950 Full cohort: 1.084.066 person years GP cohort 555.666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer incidence	Full cohort: RR: 0,98 95%CI: 0,87-1,10 GP cohort: RR 1,02 95%CI: 0,88-1,20

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Breast cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results *	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1. 197.181 person years GP cohort 579.752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship -follow-up 39y	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer mortality	Full cohort: RR: 0,90 95%CI: 0,74-1,08 GP cohort: RR 0,94 95%CI: 0,71-1,25
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Breast cancer in women 40-49y: Use of hormonal contraception versus no use					
Nelson 2012					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N= 12	studies published in the past 16 y with women with breast cancer and information on contraceptive use	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,08 95%CI 0,96-1,23
			Use of oral contraceptives <5y	Breast cancer risk	RR: 1,10 95%CI 0,93-1,29
			Use of oral contraceptives 5-9y	Breast cancer risk	RR: 1,15 95%CI 0,94-1,40
			Use of oral contraceptives ≥10y	Breast cancer risk	RR: 1,07 95%CI 0,95-1,19
BCSC 1997	n= 380.585 Mammography data 1994-2010	Women 40-49y who where eligible for screening mammography	Current use of oral contraceptives versus former or never use	Breast cancer risk	RR: 1,30 95%CI 1,13-1,49

Conclusion

Le GPC du FSRH établit qu'un risque légèrement plus élevé de cancer du sein est possible par suite de la prise de la pilule, mais que celui-ci disparaît 10 ans après l'arrêt de la pilule. Il se base sur une méta-analyse réalisée dans les années 90 sans mentionner la méta-analyse de Hannaforde (2007) qui ne semblait montrer aucun risque accru de cancer du sein (FSRH 2010 40+). Il semble qu'un risque légèrement accru de cancer du sein précoce ne puisse être exclu sur base des données précitées.

Grade

Breast cancer risk increased with (current) use of hormonal contraception						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: very low quality of evidence						

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

Il n'y a pas de contre-indication pour ces contraceptifs chez les femmes avec une anamnèse familiale positive de cancer du sein. Différentes études d'observation ont montré qu'il n'y a pas de différence d'incidence de cancer entre les femmes avec anamnèse positive de cancer du sein qui utilisaient la pilule et celles qui n'en n'utilisaient pas (UKMEC). Ceci est confirmé par une revue systématique récente (sur base de 10 grandes études d'observation et une grande méta- analyse) (Gaffield 2009).

Ceci n'est pas valable pour les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2. Plusieurs études d'observation semblent indiquer un risque accru de cancer du sein lorsque ces femmes utilisent un contraceptif oral. Ces études ne donnent pas une image univoque et se contredisent parfois (au niveau de la mutation, de la durée de l'exposition, de l'âge de début de la contraception hormonale) (Narod 2002 et Haile 2006).

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use Narod 2002					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
Case-control	n = 2.622	- cases: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation and breast cancer - controls: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation without breast cancer	Use of oral contraceptives	Breast cancer risk	BRCA1: OR: 1,20 95%CI: 1,02-1,40 BRCA2: OR: 0,94 95%CI:0,72-1,24
			Use of oral contraceptives < 5y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: subgroup too small for further analysis
			Use of oral contraceptives ≥ 5y	Breast cancer risk	BRCA1: OR 1,33 95%CI: 1,11-1,60 BRCA2: subgroup too small for further analysis
			Use of oral contraceptives before the age of 30y	Breast cancer risk	BRCA1: OR 1,29 95%CI: 1,09-1,52 BRCA2: subgroup too small for further analysis

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use Haile 2006					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
Case-control	N= 804	-cases: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation and breast cancer -controls: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation without breast cancer	Use of oral contraceptives for ≥1y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: NS
			Use of oral contraceptives for >5y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 2,06 95%CI: 1,08-3,94
			≥4 y of contraceptive use before first pregnancy	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 3,46 95%CI: 2,10-5,70
			≥4 y of contraceptive use before age of 30	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 2,20 95%CI: 1,26-3,85

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use Iodice 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 5 n = 5.809	Case-control and cohort trials	use of hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: NS

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

Grade

<i>Breast cancer risk increased with BRCA-mutation and use of combined oral contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.2.3. Progestatif seul

Une méta-analyse des études observationnelles montre une tendance comparable avec les minipilules et les pilules estroprogestatives: risque de cancer du sein légèrement accru jusqu'à 10 ans après l'utilisation puis plus après. L'augmentation du risque de cancer du sein n'était pas statistiquement significative; de nombreuses études manquaient de puissance du fait que seule une petite partie des femmes étudiées prenaient la minipilule (CKS POM, WHO 1996). Certaines sources

rapportent ces résultats comme un risque possible de cancer du sein légèrement accru (CKS POM), tandis que d'autres affirment incontestablement que les minipilules n'entraînent aucune élévation du risque de cancer du sein (FSRH 2009 POP, FSRH 2010 40+).

Breast cancer: Use of progestin-only pill versus no use WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	0,8% of study population (N = 54 n = 153.536)	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Use of progestin-only pill in the past 5y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 1,17 p= 0,06
			Use of progestin-only pill > 10y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 0,99 NS

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

Breast cancer: Use of progestin-only injection versus no use WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	1,5% of study population (N = 54 n = 153.536)	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Use of progestin-only injection in the past 5y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 1,17 NS
			Use of progestin-only pill > 10y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 0,94 NS

Grade

<i>Breast cancer risk not increased with progestogen-only pill</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

<i>Breast cancer risk not increased with progestogen-only injectable</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.3. Risque accru de cancer du col de l'utérus

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

Cervical cancer: Use of hormonal contraception versus no use ICESCC 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA	n = 52.082	Observational studies with an outcome of cervical cancer (invasive or in situ) with information on use of hormonal contraceptives	hormonal contraception (current and previous) for > 5y versus never use	Cervical cancer risk	RR: 1,90 95%CI:1,69-2,13

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

Cervical cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 36y	ever use hormonal contraception versus never use	Invasive cervical cancer incidence	- complete cohort: RR: 1,33 95%CI: 0,92-1,94 - primary care cohort: RR 1,49 95%CI: 0,97-2,28
			hormonal contraception > 8y vs never use		- primary care cohort : RR=2,73 (95% BI 1,61-4,61)
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Cervical cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 39y	ever use hormonal contraception versus never use	Invasive cervical cancer mortality	- complete cohort: RR: 1,34 95%CI: 0,74-2,44 - primary care cohort: RR 0,52 95%CI: 0,67-3,48
			hormonal contraception > 8y vs never use		- primary care cohort RR=2,97 (95% BI 1,12-7,92)
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

<i>Cervical cancer risk and mortality risk increased with long term use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	- 1	-	-	+1	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.4. Diminution du risque de cancer endométrial

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

Uterine body cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 36y	ever use hormonal contraception versus never use	Uterine body cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,58 95%CI: 0,42-0,79 - primary care cohort: RR 0,47 95%CI: 0,27-0,81
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Uterine body cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results *
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 39y	ever use hormonal contraception versus never use	Uterine body cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,43 95%CI: 0,21-0,88 - primary care cohort: RR 0,12 95%CI: 0,01-1,03
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

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

Grade

<i>Uterine body cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	+1	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.5. Cancer ovarien: diminution du risque

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use CGESOC 2008					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA	N = 45 n = 110.560	Observational studies of at least 100 women with ovarian cancer (40 cases in case of cohort study)	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,73 95%CI: 0,70-0,76
			hormonal contraception for ≥ 15 y versus never use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,42 95%CI: 0,36-0,49

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
MA	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort:555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relation ship	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,54 95%CI: 0,40-0,71 - primary care cohort: RR 0,51 95%CI: 0,33-0,78
			hormonal contraception for ≥ 15 y versus never use	Ovarian cancer incidence	Primary care cohort: RR 0,38 95%CI: 0,16-0,88

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Ovarian cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,53 95%CI: 0,38-0,72 - primary care cohort: RR 0,43 95%CI: 0,23-0,81
			hormonal contraception for ≥ 8y versus never use	Ovarian cancer mortality	- primary care cohort: RR 0,43 95%CI: 0,12-0,98
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use Tsilidis 2011					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
Retro-spective cohort	n = 327.396 (±2900.000 person years)	- Women (mean age 50 y) without cancer at baseline - 23 centers in 10 European countries - FU: mean 9 y	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	HR: 0,84 95%CI: 0,73-1,00
			hormonal contraception for ≥ 10 y versus never use or ≤1 y of use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,55 95%CI: 0,41-0,75

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

Grade

<i>Ovarian cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	+1	+1	-
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

7.6. Cancer colorectal: diminution du risque

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

Colorectal cancer: Use of hormonal contraception versus no use Fernandez 2001					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA (case contro l & cohort)	n = 327.396 (±2900.000 person years)	Observational studies on colorectal cancer that included quantitative information on contraceptive use	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,82 95%CI: 0,74-0,92
			Use <10 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,46 95%CI: 0,30-0,71
			Use ≥10 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,77 95%CI: 0,67-0,89

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

Colorectal cancer: Use of hormonal contraception versus no use Bosetti 2009					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA (case contro l & cohort)	N=18	Observational studies on colorectal cancer that included quantitative information on contraceptive use	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,82 95%CI: 0,69-0,97
			Use <5 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR : 0,84 95%CI :0,75-0,94
			Use ≥5 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR : 0,83 95%CI :0,74-0,94

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

Colorectal Cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,72 95%CI: 0,58-0,90 - primary care cohort: RR 0,85 95%CI: 0,59-1,20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Colorectal Cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,62 95%CI: 0,46-0,83 - primary care cohort: RR 0,70 95%CI: 0,41-1,20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

<i>Colorectal cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-1	-	-	+1	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.7. Affections hépatiques bénignes et malignes

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

Hepatocellular adenoma: Ever oral contraceptive use versus no use			
Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	Case-control USA (Edmondson 1976)	Ever use of OC vs control	RR= 1.3 for 1–3 years of OC use RR= 5.0 for 5–7 years RR=7.5 for 8–11years and RR= 25 for >11 years
	Case-control USA (Rooks 1979)	Ever use of OC vs control	RR= 9 for 13–36 months, RR=116 for 37–60 months, RR= 123 for 61–84 months and RR= 503 for ≥85months
	Case-control multicenter (Heinemann 1998)	Ever use of OC vs control	RR =1.25 (95% CI: 0.37–4.22) There was no relation between duration and age at first or last OC use and the prevalence of HA. The data mainly reflected recent low-dose OC.

Deux études cas-témoins laissent entendre une corrélation entre la prise d'une contraception orale et une hyperplasie nodulaire focale en cas de prise à plus long terme (Cibula 2010). Nous ne disposons pas de données en suffisance pour en tirer une quelconque conclusion.

Focal nodular hyperplasia: Ever oral contraceptive use versus no use			
Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	"comparative study', n=216 (Mathieu 1998)	OC vs other OC	"OC use did not influence the size of FNH"
	Case-control multicenter (Heinemann 1998)	Ever use of OC vs control	1.96 (95% CI: 0.85–4.57). "The RR increased with longer duration and more recent usage"
	Case-control (Scalori 2002)	Ever use of OC vs control	RR= 2.8 (95% CI:0.8–9.4) for ever OC use RR=4.5 (95% CI: 1.2–16.9) for OC use lasting ≥3 years. "The trend in risk with duration was significant "

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

Hepatocellular carcinoma: Ever use of oral contraceptive versus no use Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	MA of case-control studies N=12 739 cases 5223 controls (Maheshwari 2007)	OC use versus no use	RR= 1.57 (95% CI: 0.96–2.54) “some evidence of duration-risk association in six studies” Exclusion of a recent multinational European study increased the pooled RR to 1.70 (95% to 1.12–2.59) and decreased heterogeneity.

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

Cancer of gallbladder or liver. Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results*	
cohort	n = 45950 Full cohort: 1084066 person years GP cohort 555666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	- ever use hormonal contraception versus never use	Cancer incidence gallbladder or liver	Full cohort: 0.55 95%CI: 0.26 to 1.17 GP cohort RR=1.11 95%CI:0.37 to 3.30
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort RR= 1.52 95%CI: 0.38 to 6.07
			Time since last OC use		NS

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Grade

<i>Benign liver tumours increase with use of combined hormonal contraception?</i>						
<i>Hepatocellular carcinoma risk increase with use of combined hormonal contraception?</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	- 1	- 1	-1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence (insufficient evidence)</i>						

7.8. Risque accru de thrombo-embolie veineuse

7.8.1. Associations estroprogestatives

Méta-analyse

Une méta-analyse d'études observationnelles (cohortes et cas-témoins) évalue le risque de thrombo-embolie veineuse lié à la prise de contraceptifs oraux combinés. Le risque de TEV a augmenté avec la prise de contraceptifs oraux combinés. Le risque est plus élevé au cours de la première année de la prise. Le risque persiste lorsque l'on ne considère que les contraceptifs combinés contenant de l'éthinylestradiol < 50 µg. Toutes les pilules combinées étudiées (contenant lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, drospirénone et acétate de cyprotérone) sont associées à un risque accru. Par rapport aux pilules combinées contenant du lévonorgestrel, le risque est supérieur avec le désogestrel, le gestodène, la drospirénone et l'acétate de cyprotérone.

Combined oral contraception vs no use of hormonal contraception				
Combined oral contraception vs other combined oral contraception				
(Manzoli 2012)				
Design	N	Risk factor	Results OR (95%CI)	
MA of cohort and case/control	32	Current use of OC vs no use	VTE	All studies: OR= 3.41 (2.98 – 3.92) Cohort design: OR= 2.91 (2.33 - 3.62)
	9	Current use of OC vs no use	idiopathic VTE	All studies: OR= 4.94 (4.23, 5.78) Cohort design: OR= 4.47 (2.84, 7.03)
	10	Current use of OC <1y vs no use	VTE	All studies: OR= 5.28 (4.27,6.55) Cohort design: OR= 4.17(3.73,4.66)
	10	Current use of OC ≥1y vs no use		All studies: OR= 3.52 (2.83, 4.37) Cohort design: OR= 2.87 (2.70, 3.06)
	9	Current use of OC (EE<50µg) vs no use		All studies: OR= 3.59(3.01,4.27) Cohort design: OR= 3.23 (3.04, 3.45)
	11	Current use of LNG/EE vs non OC use		All studies: OR= 2.88(2.26,3.66) Cohort design: OR= 2.04(1.79,2.31)
	7	Current use of DSG/EE vs non OC use		All studies: OR= 4.88 (3.02, 7.88) Cohort design: OR= 2.09(1.44,3.04)
	5	Current use of GSD/EE vs non OC use		All studies: OR= 4.41(2.59,7.51) Cohort design: OR= 2.25(1.40,3.61)
	12	Current use of DSG/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.71(1.46,2.01) Cohort design: OR= 1.71 (1.02,2.86)
	9	Current use of GSD/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.36 (1.04,1.77) Cohort design: OR= 1.41 (0.66,3.00)
	2	Current use of DRSP/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.65(1.29,2.10) Cohort design: OR= 1.64(1.27,2.10)
	3	Current use of CPA/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.90(1.55,2.33) Cohort design: OR= 1.88(1.47,2.41)
	1			

Dernières études : Lidegaard 2011

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

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

En 2011, l'étude de Lidegaard a été mise à jour et le design a été légèrement adapté pour répondre aux critiques sur la première publication : en étendant la période d'étude de 2001 à 2009, mais avec

une information complète sur l'utilisation de la pilule depuis 1995, on a pu inclure plus de femmes prenant un contraceptif plus récent depuis plus longtemps et ainsi contrer le risque de « left censoring bias ». Les résultats de cette nouvelle publication sont entièrement conformes à ceux de la première publication datant de 2009.

En 2011, les auteurs ont eu accès à plus de 8.000.000 années-personnes et les chiffres d'incidence de thrombose étaient comparables (8,18/10000 années-personnes chez les utilisatrices de pilule vs 3,65/10000 années-personnes chez les non-utilisatrices), mais aucune analyse statistique n'a été effectuée pour le groupe regroupant toutes les utilisatrices de contraception.

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

Current use of combined hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2011)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results	
Cohort	8 010 290 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of hormonal contraception vs no use	VTE- incidence	8.2 vs 3.7 per 10 000 women years
			- Current use of specific COC vs no use of hormonal contraception		see table below
			- Current use of specific COC vs use of LNG/EE30-40		see table below

Combined oral contraception vs no use of hormonal contraception Combined oral contraception vs other combined oral contraception (Lidegaard 2011)							
COC with	NET	LNG	NGM	DSG	GSD	DRSP	CPA
50 µg EE - vs no use *	5,66 (3,12-10,3)	3,54 (2,48-5,05)	-	-	-	-	-
- vs LNG**	-	-	-	-	-	-	-
30-40 µg EE - vs no use *	1,57 (0,84-2,92)	2,19 (1,74-2,75)	2,56 (2,18-3,01)	4,21 (3,63-4,87)	4,23 (3,87-4,63)	4,47 (3,81-5,11)	4,10 (3,37-4,99)
- vs LNG **	0,76 (0,36-1,60)	1 (referentie)	1,18 (0,86-1,62)	2,24 (1,65-3,02)	2,12 (1,61-2,78)	2,09 (1,55-2,82)	2,11 (1,51-2,95)
20 µg EE - vs no use *	-	-	-	3,26 (2,88-3,69)	3,50 (3,09-3,97)	4,84 (3,19-7,33)	-
- vs LNG **	-	-	-	1,60 (1,20-2,14)	1,70 (1,27-2,27)	2,22 (1,27-3,89)	-

* rate ratios (95%-Confidence interval): First year of use, corrected for age and education level
** rate ratios (95%-Confidence interval): use for entire study duration , corrected for age, education level and duration of use

Dernières études : FDA 2011

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

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

Current use of hormonal contraception vs use of LNG150/EE30 (FDA 2011)				
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results Incidence rate ratio(95%CI)
Retrospective review databases	898250 woman years	2001-2007 10-55y health databases	- Current use of COC with DRSP vs COC containing LNG150/EE30	VTE RR= 1.49 (1.19-1.87)
			- Current use of combined contraceptive patch vs COC containing LNG150/EE30	RR=1.27 (0.93 – 1.72)
			- Current use of vaginal ring vs COC containing LNG/EE	RR=1.48 (0.96 - 2.27)

*Adjusted for age and site

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

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

Dernières études : Lidegaard 2012a

En 2012, Lidegaard a publié de nouvelles informations principalement sur la contraception hormonale non orale. Une fois de plus, aucun risque accru n'a été constaté avec les pilules combinées contenant du norgestimate par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel. Sur la base d'un nombre limité d'années-femmes, l'on constate un risque accru de TEV avec le patch contraceptif et l'anneau vaginal par rapport à l'absence de ces contraceptions. Par rapport à la pilule combinée contenant du lévonorgestrel, le risque inhérent au patch présente une augmentation marginalement significative et le risque inhérent à l'anneau vaginal est significativement accru.

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012a)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*	
Cohort	298 566 vs 231 675 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy 9 429 128 women years	- Current use of COC with norgestimate vs COC containing LNG/EE30-40	VTE confirmed events	Adjusted RR= 1.09 (95% CI 0.86 to 1.38); NS
	6178 women years		- Current use of combined contraceptive patch vs no use of hormonal contraception		9.7 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR = 7.9 (95% CI 3.5 to 17.7); SS
	6178 vs 231 675 women years		- Current use of combined contraceptive patch vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR= 2.3 (95%CI 1.0 to 5.2);NS
	50 334 women years		- Current use of vaginal ring vs no use of hormonal contraception		7.8 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR = 6.5 (95%CI 4.7 to 8.9); SS
	50 334 vs 231 675 women years		- Current use of vaginal ring vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR= 1.9 (95%CI 1.3 to 2.7) SS

*Adjusted for age, year, length of use and level of education.

Grade

VTE risk increases with use of combined hormonal contraception VTE risk is higher with gestodene, desogestrel, drospirenone and cyproterone –containing COC than for levonorgestrel-containing COC						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-	+1	-	-
Grade assessment: moderate quality of evidence						

VTE risk increases with higher content of ethinylestradiol						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	- 1	-	-	-	-	-
Grade assessment: very low quality of evidence						

7.8.2. Progestatif seul

Current use of progestogen-only pill vs no use (Lidegaard 2011)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*	
Cohort	29 187 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of progestogen-only desogestrel vs no use of hormonal contraception	VTE - incidence	Adjusted RR 0.64 (95% CI 0.29 to 1.42) NS
*Adjusted for age, year, and level of education.					

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*	
Cohort	29 497 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of subcutaneous implants vs no use of hormonal contraception	VTE	1.7 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR=1.4 (95%CI 0.6 to 3.4); NS
	29 497 vs 231 675 women years		- Current use of subcutaneous implants vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR=0.43 (95%CI 0.18 to 1.05); NS
	239 841 women years		- Current use of LNG- IUD vs no use of hormonal contraception		1.4 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR= 0.6 (95%CI 0.4 to 0.8); NS
	239 841 vs 231 675 women years		- Current use of LNG- IUD vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR =0.18 (95%CI 0.12 to 0.26) SS (lower with LNG-IUS)
*Adjusted for age, year, length of use and level of education.					

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

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

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

Il convient de mener plus d'études (plus larges) pour pouvoir tirer une conclusion définitive.

Grade

<i>VTE risk not increased with use of progestogen-only contraceptive methods</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.9. Hypertension artérielle

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

7.10. Risque accru d'infarctus du myocarde

7.10.1. Associations estroprogestatives

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

Use of combined oral contraceptives versus no use Khader 2003					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA of observational studies (cohort and case-control)	N = 23 n = 60513	Observational studie with - Adequate data concerning fatal/non-fatal MI - Current/previous use of COC - At least 20 cases of MI	current use COC vs never use	Incidence myocardial infarction	OR: 2,48 (95%CI: 1,91-3,22)
			previous use COC vs never use		OR: 1,15 (95%CI: 0,98-1,35)
			Current use 1 ^e gen vs never use		OR: 2,21 (95%CI: 1,30-3,76)
			Current use 2 ^e gen vs never use		OR: 2,17 (95%CI: 1,76-2.69)
			Current use 3 ^e gen vs never use		OR: 1,27 (95%CI: 0,96-1,67)
			Current use ≥50 µg EE vs never use		OR: 3,62 (95%CI: 2,22-5,90)
			Current use 30-49µg EE vs never use		OR: 1,97 (95%CI: 1,43-2,71)
			Current use 20 µg EE vs never use		OR: 0,90 (95%CI: 0,21-4,08)
			Smoking and COC vs non- smoking and never COC		OR: 9,52 (95%CI: 5,41-16,72)
			Hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 9,30 (95%CI: 3,89-22,23)

Une grande étude de cohorte prospective suédoise a toutefois révélé plus récemment une absence de risque accru d'infarctus du myocarde suite à la prise actuelle ou antérieure d'une contraception orale (essentiellement estrogènes faiblement dosés et progestatifs de 2^{ème} et 3^{ème} générations), même en présence d'autres facteurs de risque (tabagisme, hypertension, diabète) (Margolis 2007). Cette étude manque de puissance pour mettre en évidence des différences entre les pilules de composition différente.

Use of combined oral contraception versus no use Margolis 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
cohort	n = 48321	Women (30-49 y) jaar, randomly selected from the population of a certain region Average follow-up 11y	- current use COC vs never use	MI incidence	OR: 0,7 (95%CI: 0,4-1,4)
			- previous use COC vs never use		OR: 1,0 (95%CI: 0,7-1,4)

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

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)						
Design	Women-years	Population	Risk factor		Results*	
			P + E vs no use			
Cohort	126,984	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy 14 251 063 women years	NET +	EE30-40µg	Myocardial infarction Adjusted RR (95%CI)	2.3 (1.3 to 3.9)
	460,559		LNG +	EE30-40µg		2.0 (1.6 to 2.5)
	453,536		NGM +	EE30-40µg		1.3 (0.9 to 1.9)
	313,560		DSG +	EE 30-40µg		2.1 (1.5 to 2.8)
	695,603			EE 20µg		1.6 (1.1 to 2.1)
	1,318,962		GSD +	EE 30-40µg		1.9 (1.6 to 2.3)
	564,268			EE 20µg		1.2 (0.8 to 1.9)
	286,770		DRSP +	EE 30-40µg		1.7 (1.0 to 2.6)
	23,056			EE 20µg		0.0
	187,145		CPA	EE 30-40g		1.47 (0.83-2.61)
		COC with EE 50µg	3.73 (2.78 to 5.00)			
		EE 30-40µg	1.88 (1.66 to 2.13)			
		EE20µg	1.40 (1.07 to 1.81)			
			P<0.001 for trend			
	4,748	Patch		0.0		
	38,246	Vaginal ring		2.1 (0.7 to 6.5)		

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

Grade

<i>Myocardial infarction risk increased with use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.10.2. Progestatif seul

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)						
Design	Women-years	Population	Risk factor	Results*		
			P only vs no use	Adjusted RR (95%CI)		
Cohort	29,185	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	Oral desogestrel	Myocardial infarction	1.46 (0.55–3.90)	
	24,954		Implant		2.14 (0.69–6.65)	
	184,875		LNG-IUD		1.02 (0.71–1.46)	
*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors						

Une méta-analyse de 6 études observationnelles (Chaktoura 2011) n'a révélé aucune incidence accrue d'infarctus du myocarde chez les femmes qui ont utilisé une préparation ne contenant que du progestatif. Ces résultats étaient indépendants du mode d'administration (implant, injection ou par voie orale). Les auteurs de cette méta-analyse ont décidé que, sur la base de ces résultats limités, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Grade

<i>Myocardial infarction risk not increased with use of progestogen only pill, implant or levonorgestrel-IUS</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.11. Risque accru d'accident vasculaire cérébral

7.11.1. associations estroprogestatives

Une grande méta-analyse d'études observationnelles (N=16, n=1 101 199) ancienne, révèle un risque accru d'AVC chez les femmes prenant la pilule (OR: 1,92; IC à 95% de 1,44-2,57). Dans les études dont le sujet était spécifiquement lié aux AVC ischémiques, ce phénomène était significatif d'un point de vue statistique (OR: 2,74; IC à 95% de 2,24-3,35). Dans les études qui ont examiné les AVC hémorragiques, l'association n'était pas significative (OR: 1,30; IC à 95% de 0,99-1,71) (à la limite de la significativité). Les auteurs doutent d'une association claire entre les AVC et la prise de la pilule car la méta-analyse de 4 études de cohorte (n=1 086 093) consacrées à la recherche d'un lien entre les AVC et la prise de la pilule ne semble montrer aucun lien, tandis que la méta-analyse de 12 études cas-témoins (n=15 106) démontre un lien clair. Nous devons garder à l'esprit qu'une grande étude de cohorte (qui a montré un nombre significativement réduit d'AVC hémorragiques parmi les utilisatrices de pilule), qui a fourni plus de 80% des patientes dans la méta-analyse, peut avoir influencé un certain nombre de résultats (tels que les résultats issus de l'analyse séparée des études de cohorte en lien avec les ACV hémorragiques).

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

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

Stroke: Use of combined oral contraceptives versus no use					
Chan 2004					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA of observational studies	N = 16 n = 1101199	-observational studies reporting risk of stroke with data on use of contraceptives	- ever use COC vs never use	Stroke	OR: 1,92 (95%CI: 1,44-2,57)
				Ischemic stroke	OR: 2,74 (95%CI: 2,24-3,35)
				Hemorrhagic stroke	OR: 1,30 (95%CI: 0,99-1,71)
			- current use COC vs never use	Stroke	OR: 1,99 (95%CI: 1,40-2,83)
			- previous use COC vs never use		OR: 1,21 (95%CI:0,86-1,71)
			- EE < 50 µg EE vs no use		OR: 1,79 (95%CI:1,39-2,30)
			- EE ≥ 50 µg EE vs no use		OR: 1,77 (95%CI: 1,37-2,30)
			- smoking and COC vs non-smoking and COC		OR: 3,50 (95%CI: 2,17-5,64)
			- non smoking and COC vs non smoking and no COC		OR: 1,86 (95%CI: 1,46-2,37)
			- hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 9,82 (95%CI: 6,97-13,84)
- no hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 2,06 (95%CI:1,46-2,92)			

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

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)						
Design	Women-years	Population	Risk factor		Results*	
			P + E vs no use			Adjusted RR (95%CI)
Cohort	126,984	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	NET +	EE30-40µg	Thrombotic stroke	2.2 (1.5 to 3.2)
	460,559		LNG +	EE30-40µg	1.7 (1.4 to 2.0)	
	453,536		NGM +	EE30-40µg	1.5 (1.2 to 1.9)	
	313,560		DSG +	EE 30-40µg	2.2 (1.8 to 2.7)	
	695,603			EE 20µg	1.5 (1.3 to 1.9)	
	1,318,962		GSD +	EE 30-40µg	1.8 (1.6 to 2.0)	
	564,268			EE 20µg	1.7 (1.4 to 2.1)	
	286,770		DRSP +	EE 30-40µg	1.6 (1.2 to 2.2)	
	23,056			EE 20µg	0.9 (0.2 to 3.5)	
	187,145		CPA	EE 30-40µg	1.40 (0.97-2.03)	
			COC with EE 50µg		1.97 (1.45 to 2.66)	
	EE 30-40µg		1.75 (1.61 to 1.92)			
	EE20µg		1.60 (1.37 to 1.86)			
			P=0.24 for trend			
4,748	Patch		3.2 (0.8 to 12.6)			
38,246	Vaginal ring		2.5 (1.4 to 4.4)			

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

Grade

Thrombotic stroke risk increased with use of combined hormonal contraception						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.11.2. Progestatif seul

L'étude danoise de cohorte rétrospective de Lidegaard a également examiné le risque d'AVC thrombotique chez les utilisatrices de moyens contenant uniquement du progestatif. Aucune différence significative n'a été observée pour l'utilisation de la pilule minidosée contenant du désogestrel, de l'implant et du stérilet contenant du lévonorgestrel, par rapport à une non-utilisation

d'une contraception hormonale. Le fait que le nombre d'années d'observation soit restreint complique toute conclusion définitive (Lidegaard 2012b).

Stroke: Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*	
			P only vs no use	Adjusted RR (95%CI)	
Cohort	29,185 women years	- all Danish women - 15-49 y	Oral desogestrel	Thrombotic stroke	1.37 (0.71–2.63)
	24,954 Women years	- no malignant disease, cardiovascular	Implant		0.88 (0.28–2.72)
	184,875 Women years	disease or pregnancy	LNG-IUD		0.73 (0.54–0.98)

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

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

Grade

<i>Thrombotic stroke risk not increased with use of progestogen-only pill, implant or levonorgestrel-IUS</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-	- 1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.12. Mortalité cardiovasculaire

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

Cardiovascular mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2010					
Design	N/n	Populatie	Risicofactor	Results*	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18- 60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	Cardiovascular mortality	Full cohort: RR: 0,86 95%CI: 0,77-0,96 GP cohort: RR 1,37 95%CI: 1,07-1,75
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

7.13. Mortalité « toutes causes »

Il ressort de la publication des données de mortalité de Hannaford que la contraception hormonale aurait également une influence positive sur la mortalité. Dans la cohorte entière, la mortalité (toutes causes) était considérablement plus faible chez les femmes ayant pris la pilule que chez celles ne l'ayant jamais prise (RR 0,88; IC à 95% de 0,82-0,93); dans la cohorte de médecins généralistes, cela n'était pas le cas.

Dans le cadre d'une étude observationnelle de longue durée, un taux important de sorties d'étude a été observée (1/3 perdu au suivi). Un biais peut survenir si une corrélation existe entre le 'drop-out', l'utilisation de contraception et la mortalité. Les auteurs ont également mentionné le phénomène de « healthy survivorship » : les femmes souffrant de maladies chroniques n'ont pas été enrôlées dans l'étude de cohorte. La cohorte suivie était plus saine que la population globale.

All cause mortality: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2010					
Design	N/n	Populatie	Risicofactor	Results*	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	All cause mortality	Full cohort: RR: 0,88 95%CI: 0,82-0,93 GP cohort: RR 0,98 95%CI: 0,88-1,10
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

<i>All cause mortality decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

8. Effets indésirables de la contraception hormonale

Source : Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP),
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS),
Agence européenne des médicaments (EMA),
Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition),
Martindale : The complete drug reference (36th edition),
Farmacotherapeutisch Kompas

8.1. Effets indésirables des associations estroprogestatives à usage contraceptif

8.1.1. Toutes les associations estroprogestatives

Attribués surtout à l'estrogène :

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

Autres effets indésirables des estrogènes :

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

Attribués surtout au progestatif :

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

Autres

- **Cholestase et ictère**
(surtout chez les femmes ayant déjà présenté antérieurement un ictère ou un prurit gravidique)
- **Tumeurs bénignes du foie**
(rares mais parfois dangereuses en raison de leur vascularisation importante avec risque d'hémorragie péritonéale)
- **Réduction de la tolérance glucidique**, habituellement sans signification clinique
- **Effet sur les lipides plasmatiques**
(différent selon le produit utilisé, la dose et la voie d'administration ; la signification clinique n'est pas claire)
- **Perturbation de certains tests évaluant la fonction thyroïdienne et la fonction corticosurrénalienne**
- **Élévation réversible de la tension artérielle**
- **Aménorrhée** de plus de 6 mois après l'arrêt des contraceptifs
(plus fréquente en cas d'irrégularités préalables du cycle)
- Légère augmentation du **risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde** ; cette augmentation du risque dépend de la dose (surtout de l'estrogène), de l'âge (surtout > 35 ans), de

la présence de facteurs de risque cardiovasculaire et du tabagisme ; il n'est pas prouvé que le risque d'infarctus du myocarde soit plus faible avec les contraceptifs de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène comme progestatif)

- **Augmentation du risque de thrombophlébite (et d'embolie pulmonaire)** ; ce risque augmente avec l'âge, l'obésité, la présence de varices profondes et d'antécédents personnels ou familiaux de thrombo-embolie. Il est généralement admis que ce risque est accru en présence d'une teneur élevée en estrogènes. Le risque de thrombo-embolie veineuse est plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération et les contraceptifs à base de drospirénone par rapport aux contraceptifs de deuxième génération
- Suspicion d'une **légère augmentation du risque de carcinome mammaire** (surtout chez les femmes de moins de 35 ans)
- **Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison avec arrêt de la croissance chez l'enfant**

8.1.2. Préparations combinées à base de drospirénone

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

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

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

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

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

8.1.3. Préparations combinées à base de estradiol

° Acétate de nomégestrol + estradiol (Zoely®)

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

° Diénogest + estradiol préparation séquentielle (Qlaira®)

Les effets indésirables suivants ont été associés à cette préparation.

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

Effets indésirables peu fréquents (de 1 à 10 utilisatrices sur 1 000) : mycoses vaginales, augmentation de l'appétit, dépression, troubles émotionnels, insomnies, diminution de la libido, fluctuations de l'humeur, vertiges, migraines, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, diarrhée et vomissements, élévation des enzymes hépatiques, alopecie, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, crampes musculaires, ménorragies, mastodynies, dysplasie cervicale, nodules fibro-kystiques du sein, kystes ovariens, syndrome prémenstruel, myomes utérins, dyspareunie, fatigue, irritabilité et œdèmes.

8.1.4. Estroprogestatifs transdermiques (Evra ®)

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

8.1.5. Estroprogestatifs vaginaux (Nuvaring ®)

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

8.1.6. Cyprotérone + éthinylestradiol (Diane-35® et autres produits similaires)

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

8.2. Effets indésirables des progestatifs à usage contraceptif

8.2.1. Minipilule (POP)

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

8.2.2. Piqûre contraceptive (Depo-Provera® i.m. ; Sayana® s.c.)

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

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

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

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

8.2.3. Implant (Implanon ®)

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

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

8.2.4. DIU hormonal (Mirena ®)

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

Effets indésirables très fréquents (> 10 %) : saignements utérins/vaginaux ('spotting'), chez 20 % des utilisatrices, oligoménorrhée et aménorrhée, kystes ovariens bénins. Effets indésirables fréquents (1 à 10 %) : douleurs abdominales, nausées, prise de poids. Humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido, céphalées. Acné. Douleurs dans le dos, douleurs pelviennes, dysménorrhée, pertes vaginales, vulvo-vaginite, sensibilité et douleurs dans les seins, expulsion du DIU. Effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1 %) : fluctuations de l'humeur, migraines, sensation de ballonnement. Alopecie, hirsutisme, prurit, eczéma. Infection pelvienne, endométrite, cervicite ou frottis normal, classe II. Œdèmes. Effets indésirables rares (0,01 à 0,1 %) : éruption cutanée, urticaire, perforation de l'utérus (généralement lors de l'insertion) pouvant provoquer une réaction inflammatoire. Des polypes

endométrieux de dimensions microscopiques et une dysplasie du col ont été rapportés. Occasionnellement, il peut se produire lors de l'insertion ou du retrait du DIU, une perte de conscience de courte durée ou un ralentissement de la fréquence cardiaque et chez les patientes épileptiques, une crise d'épilepsie focale.

8.3. Effets indérirables d'une contraception d'urgence (morning-after pill)

8.3.1. Lévonorgestrel (Norlevo®, Postinor®)

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

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

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

8.3.2. Ulipristal (EllaOne®)

Principaux effets indésirables : douleurs abdominales et troubles menstruels. Effets indésirables fréquents (> 1/100 à < 1/10) : céphalées, vertiges, troubles de l'humeur, nausées, vomissements, myalgies, douleurs dans le dos, sensibilité mammaire et fatigue.

En raison de son affinité pour les récepteurs des corticostéroïdes, l'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un corticostéroïde oral. L'efficacité de l'ulipristal peut diminuer en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 ou d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

Références

- (Abou-Setta 2006) Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005072. DOI: 10.1002/14651858.CD005072.pub2.
- (ACOG 2010 Emergency) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. *Obstet gynecol* 2010; 115: 1100-09
- (ACOG 2010 Noncontraceptive) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet gynecol* 2010; 115: 206-18
- (ACOG 2011) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet gynecol* 2011; 118: 184-96
- (Affinito 1993) Affinito P, Monterubbianesi M, Primizia M, et al. Efficacy, cycle control and side-effects of two monophasic combination oral contraceptives: gestodene/ethinyl estradiol and norgestimate/ethinylestradiol. *Gynecol Endocrinol* 1993;7:259-266.
- (Agoestina 1987) Agoestina T, Sulaeman M, Rarung M, Sabarudin U. Clinical evaluation of low dose pill triphasic (EE + estoden) versus monophasic (EE + desogestrel). Presented at the XIth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology; 1987 Dec 6-12; Hongkong.
- (Ahrendt 2006) Ahrendt H-J, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 3 µg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006;74:451-7 + Milsom I, Lete I, Bjertnaes A et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.
- (Ahrendt 2009) Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44.
- (Akerlund 1993) Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG* 1993;100:832-8.
- (Anderson 2003) Anderson FD, Hait H, the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89-96
- (Andrade 1993) Andrade RP. Clinical comparison of a triphasic gestodene preparation and a monophasic desogestrel preparation. *Gynecol Endocrinol* 1993;7 Suppl:33-41.
- (Anttila 2009) Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception* 2009;80:445-51.

(Arowojolu 2012) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

(Audet 2001) Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-54.

(Basdevant 1993) Basdevant A, Conard J, Pelissier C, et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993;48:193-204.

(Baveja 1989) Baveja R, Bichille LK, Coyaji KJ, et al. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception* 1989;39:37-52.

(Bayar 2005) Bayar Ü, Barut A, Ayo lu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:187-8.

(Bayer 2011) Bayer Schering Pharma AG. GA YAZ ACNE in China Phase III. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818519> (accessed 25 Aug 2011).

(BCSC 1997) Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1001-8.

(Belzer 2005) Belzer M, Sanchez K, Olson J, et al. Advance supply of emergency contraception: A randomized trial in adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:347-54.

(Bosetti 2009) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.

(Brill 1991) Brill K, Muller C, Schnitker J, Albring M. The influence of different modern low-dose oral contraceptives on intermenstrual bleeding. *Adv Contracept* 1991;7:51-61.

(Brill 1996) Brill K, Then A, Beisiegel U, et al. Investigation of the influence of two lowdose monophasic oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, on lipid metabolism in an openrandomized trial. *Contraception* 1996;54:291-7.

(Brown 2012) Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

(Bruni 2000) Bruni V, Croxatto H, De La Cruz J, et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:90-8.

(Burbos 2011) Nikolaos Burbos and Edward P Morris. Menopausal symptoms. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Cachrimandou 1993) Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, et al. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1993;48:2015.

- (Carlborg 1983) Carlborg L. Comparison of contraceptive acceptability of levonorgestrel and ethinyl oestradiol administered in one three-phasic (Trionetta) and one monophasic (Neovletta) version. *Contraception* 1983;27:439–52.
- (Carlborg 1986) Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;134:29-32.
- (CGESOC 2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- (Chaktoura 2009) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:1059-62.
- (Chaktoura 2011) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169-74.
- (Chan 2004) Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7.
- (Chen 1987) Chen JK. A comparative clinical study of the effects of three types of low dose estrogen/progestogen oral contraceptives. *Reprod Contracept* 1987;7:11–6.
- (Cheng 2012) Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub4.
- (Cibula 2010) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
- (CKS POM) CKS (2007) Contraception – progestogen-only methods. *Clinical Knowledge Summaries*. http://www.cks.nhs.uk/contraception_progestogen_only_methods.
- (Coenen 1996) Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996;53:171-6.
- (Collaborative 1998) Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:169-78.
- (Coney 2001) Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al. . Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
- (Coutinho 1995) Coutinho EM, O’Dwyer E, et al. Comparative study on intermittent versus continuous use of a contraceptive pill administered by vaginal route. *Contraception* 1995;51:355-8.
- (Creinin 2006) Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.
- (Curis 2006) Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.

- (Davis 2007) Davis LJ, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub2.
- (Dieben 1984) Cullberg G. A comparative multicentre study on a triphasic, and a fixed low-dose oral contraceptive combination. *Acta Obstet Gynecol Scand Supplement* 1983;116:97 + Cullberg G, Samsioe G, Andersen RF, et al. Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination. *Contraception* 1982;26:229–43 + Mattsson LA, Cullberg G. Clinical and metabolic effects of Marvelon: Scandinavian experience. *Br J Fam Plann* 1984;10:43–8.
- (Domus Medica 2012) Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.
- (Duckitt 2012) Kirsten Duckitt and Sally Collins. Menorrhagia. *BMJ Clin Evid* [online] 2012 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
- (Duijkers 2004) Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, Dieben TO. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:131-40.
- (Dunson 1993) Dunson TR, McLaurin VL, Aguayo EL, et al. A multicenter comparative trial of triphasic and monophasic, low dose combined oral contraceptives. *Contraception* 1993;47:515–25.
- (Edelman 2005) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2.
- (Edelman 2010) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub2
- (Edmondson 1976) Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–2.
- (Ekstrand 2008) Ekstrand M, Larsson M, Darj E, Tyden T. Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomized controlled trial among Swedish teenage girls. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;8:354-9.
- (Elkind-Hirsch 2007) Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Ogden B, Ogden LF, Hindelang P. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception* 2007;76:348-56.
- (Endrikat 1997) Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997;55:131-7
- (Endrikat 1999) Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, et al. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74.

(Endrikat 2001) Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt W. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. *Contraception* 2001;64:3-10.

(Engebretsen 1987) Engebretsen T, Thorsen E, Smith CC, et al. . Triphasic versus monophasic p-pill. A comparative multicenter study [Trefasisk versus monofasisk p-pille: en sammenlignende multisenterstudie]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1987;107:941-3.

(Farquhar 2009) Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000154. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub2.

(FDA 2011) US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

(Feldblum 2005) Feldblum PJ, Caraway J, Bahamondes L, et al. Randomized assignment to copper IUD or depot medroxyprogesterone acetate: feasibility of enrollment, continuation and disease ascertainment. *Contraception* 2005;72:187-91.

(Fernandez 2001) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.

(Ferrero 2010) Simone Ferrero, Valentino Remorgida, and Pier Luigi Venturini . Endometriosis. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Foidart 2000) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.

(Fraser 2011) Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011;26:2698-708.

(Freeman 2001) Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.

(French 2004) French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001776. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.

(FSRH 2009 POI) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf>

(FSRH 2009 POInj) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>

(FSRH 2009 POP) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>.

(FSRH 2010 40+) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010: <http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>

(FSRH 2010 Start) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>

(FSRH 2010 Young) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf>

(FSRH 2011) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf>

(FSRH 2012 Combined) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Combined hormonal contraception*. 2011 (Updated august 2012). www.fsrh.org

(FSRH 2012 Drug interactions) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>

(FSRH 2012 Emergency) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf>

(Gaffield 2009) Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.

(Gallo 2011a) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub4.

(Gallo 2011b) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.

(Glasier 2010) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;37:555-62.

(Gold 2004) Gold MA, Woldford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:87-96.

(Goyal 2011) Amit Goyal. Breast pain. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Grimes 2010) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2.

(Grimes 2011) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, SchulzKF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub4.

(Gruber 2006) Gruber DM, Huber JC, Melis GB, et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and desogestrel 150µg. *Treat Endocrinol* 2006;5:115–21.

(GSD Group 1999) Gestodene Study Group. Cycle control, safety and efficacy of a 24- day regimen of gestodene 60mcg/ethinylestradiol 15mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150mcg/ethinylestradiol 20mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4(Suppl 2):17–25.

(Guang-Sheng 2010) Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women. *Clin Drug Invest* 2010;30:387-96.

(Haile 2006) Haile RW, Thomas DC, McGuire V. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.

(Halbe 1998) Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113–20.

(Halpern 2010) Halpern V, Raymond EG, Lopez LM. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007595. DOI: 10.1002/14651858.CD007595.pub2.

(Hannaford 2007) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.

(Hannaford 2010) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.

(Hazari 2000) Hazari K. Use of emergency contraception by women as a back-up method. *Health Popul* 2000;23: 115-122.

(Heinemann 1998) Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumours: the German Benign Liver Tumor Case–control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:194–200.

(Hickey 2012) Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD001895. DOI: 10.1002/14651858.CD001895.pub3.

(Hofmeyr 2010) Hofmeyr GJ, Singata M, Lawrie TA. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007043. DOI: 10.1002/14651858.CD007043.pub2.

(Hu 2005) Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. Advanced provision of emergency contraception to postnatal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial. *Contraception* 2005;72:111-6.

(Huber 2000) Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.

(Hughes 2007) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2.

(ICESCC 2007) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.

(Iodice 2010) Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.

(Ismail 1991) Ismail MTM. A randomised comparative study of Triquilar versus Marvelon: the Malaysian experience. *Malays J Reprod Health* 1991;9:9-17.

(Jackson 2003) Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:8-16.

(Jensen 2011) Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.

(Kahlenborn 2006) Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.

(Kashanian 2010) Kashanian M, Shahpourian F, Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/ 30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:47-51.

(Kaunitz 2009) Kaunitz AM, Darney P, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7-17.

(Kelly 2010) Kelly S, Davies E, Fearn S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinyl estradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with wellbeing in healthy women. *Clin Drug Invest* 2010;30:325-36.

(Khader 2003) Khader YS, Rice J, Lefante J, Abueita O. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.

(Kirkman 1994) Kirkman RJ, Pedersen JH, Fioretti P, Roberts HE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives, Minulet and Mercilon, in women over 30 years of age. *Contraception* 1994;49:33–46 + Kirkman RJE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives in women older than 30 years. *Adv Contracept* 1991;7:63–76.

(Klipping 2012a) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:73–83.

(Klipping 2012b) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:84–93.

(Kluft 2008) Kluft C, Mayer G, Helmerhorst FM, Hall H, Creasy G. Comparison of the effects of a contraceptive patch and oral contraceptives on coagulation parameters [abstract no. FC2.30.04]. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:77 + Kluft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception* 2008;77:77-83.

(Koetsawang 1995) Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, et al. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception* 1995;51:225-9.

(Koltun 2008) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/ 20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56 + Lucky AW, Koltun W, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143-50.

(Kriplani 2010) Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.

(Kwan 2010) Irene Kwan and Joseph Loze Onwude. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Kwiecien 2003) Kwiecien M, Edelman M, Nichols M, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003;67:9-13.

(Lachnit-Fixson 1984) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteile eines levonorgestrel–haltigen dreistufenpreparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel– und desogestrel–haltigen monophasischen kombinationspreparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30.

(L-America 1994) Latin American Oral Contraceptive Study Group. Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 1994;50:201-14.

(Lawrie 2011) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861.
DOI:10.1002/14651858.CD004861.pub2.

(Lethaby 2005) Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2.

(Lethaby 2011) Anne Lethaby and Beverley Vollenhoven. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Leyden 2002) Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.

(Lidegaard 2009) Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

(Lidegaard 2011) Lidegaard O, Hougaard L, Wessel Skovlund C et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.

(Lidegaard 2012a) Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C, Lokkegaard e. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.

(Lidegaard 2012 b) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.

(Lo 2004) Lo SST, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behavior: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2004;19:2404-10.

(Lopez 2008) Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub2.

(Lopez 2010a) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub3.

(Lopez 2010b) Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD008452. DOI: 10.1002/14651858.CD008452.pub2.

(Lopez 2011) Lopez LM, EdelmanA,Chen-MokM,Trussell J,Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD008815. DOI: 10.1002/14651858.CD008815.pub2.

(Lopez 2012) Lopez LM,Kaptein AA, Helmerhorst FM.Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.

(Loudon 1990) Loudon NB, Kirkman RJE, Dewsbury JA. A double-blind comparison of the efficacy and acceptability of Femodene and Microgynon-30. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:257–66.

(Maheshwari 2007) Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;506-13.

(Maloney 2008) Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/ 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.

(Mansour 2011) Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–443.

(Mantha 2012) Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.

(Manzoli 2012) Manzoli L, DE Vito C, Marzuillo C, et al; Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.

(Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.

(Mathieu 1998) Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, et al. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998;352:1679-80.

(Miller 2001) Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:771-8.

(Miller 2003) Miller L, Hughes J. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:653-61.

(Miller 2005) Miller L, Verhoeven C, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473-82.

(Milsom 2006) Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 μ g ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.

(Mohamed 2011) Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30- μ g ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). *Int J Gynecol Obstet* 2011;114:145-8.

(Mueck 2010) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71.

(Narod 2002) Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.

(Nelson 2012) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women ages 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2012;156:635-48.

(Oddson 2005) Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71:176–82 + Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20:557–62.

(Pallavi 2011) Pallavi M Latthe, Rita Champaneria, and Khalid S Khan. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Pearlstein 2005) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414–21.

(Plewig 2009) Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, doubleblind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception* 2009;80:25–33.

(Polis 2007) Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005497. DOI:10.1002/14651858.CD005497.pub2

(Power 2007) Power J, French R, Cowan FM. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10.1002/14651858.CD001326.pub2.

(Rabe 1989) Rabe T, Runnebaum B, Kohlmeier M, et al. Clinical and metabolic effects of gestodene and levonorgestrel. *Int J Fertil* 1989;32:29–44.

(Raine 2005) Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:54–62.

(Ramos 1989) Ramos R, Apelo R, Osteria T, Vilar E. A comparative analysis of three different dose combinations of oral contraceptives. *Contraception* 1989;39:165–77.

(Raymond 2006) Baecher L, Weaver MA, Raymond EG. Increased access to emergency contraception: why it may fail. *Human Reproduction* 2009;1:1–5+ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. Randomized trial to evaluate the impact of increased access to emergency contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2006;108:1098–106 + Raymond EG, Weaver MA. Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior. *Contraception* 2008;77(5):333–6 + Weaver MS, Raymond EG, Sander PM. Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2009;113:107–16.

(RCOG 2010) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>

(Reiter 1990) Reiter SL, Baer LJ. Initial selection of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1990;35:547–8.

(Rickert 2007) Rickert V, Tiezzi L, Lipshutz J, et al. Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2007;40:22–8.

(Rooks 1979) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *J Am Med Assoc* 1979;242:644–8.

(Sabatini 2006) Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006;74:220-3.

(Sangthawan 2005) Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005;71:1-7.

(Saxena 1992) Datey S, Gaur LN, Saxena BN. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills)-an Indian experience. *Contraception* 1995;51:155–65 + Saxena B. Randomised clinical trial with Triquilar-ED and low-dose combination pill. *J Obstet Gynaecol India* 1992;42:71–7.

(Scalori 2002) Scalori A, Tavani A, Gallus S, et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case–control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:195–7.

(Schreiber 2009) Schreiber CA, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. Unpublished manuscript.

(Schwartz 2008) Schwarz EB, Gerbert B, Gonzales R. Computer-assisted Provision of Emergency Contraception: a randomized controlled trial. *J Gen Int Med* 2008; 23:794-9.

(Serfaty 1998) Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20µg ethinyl estradiol and either 150µg desogestrel and 75µg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.

(Seracchioli 2010a) Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term cyclic oral contraceptive therapy and endometria recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.

(Seracchioli 2010b) Seracchioli R, mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-71.

(Sesti 2007) Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment of dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-7.

(Sesti 2009) Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72-7.

(Shabaan 2011) Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011;83:48-54.

(Sheth 1982) Sheth A, Jain U, Sharma S et al. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception* 1982; 25:243-52.

(Sibai 2001) Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):19-26.

(Sivin 1994) Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994;61:70-7.

(SOGC 2008) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf>

(SOGC 2010) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32:1192-204.

(SOGC 2012) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

(Stewart 2005) Stewart F, Kaunitz A, LaGuardia K, et al. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1389-96.

(Stringer 2007) Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:144.e1-8.

(Suthipongse 2004) Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30µg ethinyl estradiol and 150µg levonorgestrel/30µg ethinyl estradiol in Thai women. *Contraception* 2004;69:23-6.

(Suvisaari 1996) Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenopausal and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54:201-8.

(Taneepanichskul 2002) Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Meliane) and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Gynera). *Contraception* 2002;66:407-9.

(Tang 2012) Tang JH, Lopez LM, Mody S, Grimes DA. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009805. DOI: 10.1002/14651858.CD009805.pub2.

(Teichmann 1995) Teichmann AT, Brill K, Albring M, et al. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:299-305.

(Thiboutot 2001) Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.

(Tsilidis 2011) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105:1436-42.

(UKMEC 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>.

(Urdl 2005) Hedon B, Helmerhorst FM, Cronje HS, et al. Comparison of efficacy, cycle control, compliance and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:78 + Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:202-10.

(Van Vliet 2006a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.pub2.

(Van Vliet 2006b) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.pub2

(Van Vliet 2011a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub3.

(Van Vliet 2011b) Van Vliet HAAM, Raps M, Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009038. DOI: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.

(Van Vloten 2002) Van Vloten WA, Van Haselen CV, Van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69 Suppl 4:2-15.

(Vartiainen 2001) Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:46-53.

(Veres 2004) Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004;104:555-63.

(Weber-Diehl 1993) Weber-Diehl F, Lehnert J, Lachnit U. Comparison of two triphasic oral contraceptives containing either gestodene or norethidrone: a randomized controlled trial. *Contraception* 1993;48:291-301.

(Westhoff 2007) Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start. *Obstet Gynecol* 2007;109:1270-6.

(Westhoff 2012) Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol. *Obstet Gynecol* 2012;119:989-99.

(WHO 1996) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

(Winkler 1996) Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Dusterberg B. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 µg and 30 µg ethinylestradiol. *Contraception* 1996;53:75-84.

(Winkler 2004) Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20µg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-76.

(Wong 2009) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub3.

(Worret 2001) Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203: 38-44.

(Yonkers 2005) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.

(Zador 1979) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteile eines levonorgestrel-haltigen dreistufenpräparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel- und desogestrel-haltigen monophasischen kombinationspräparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30. + Lachnit-Fixson U. Erstes dreistufenpräparat zur hormonalen konzeptionsverhütung: klinische ergebnisse. *MMW Munch Med Wochenschr* 1979;121:1421-6.

(Zichella 1999) Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, et al. Comparative study on the acceptability of two modern oral contraceptive preparations: 30mcg ethinyl estradiol combined with 150mcg desogestrel or 75mcg gestodene. *Adv Contracept* 1999;15:191-200.

ANNEX: UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use

Summary sheets

Summary sheets: common reversible methods

A **UK Category 1** indicates that there is no restriction for use. A **UK Category 2** indicates that the method can generally be used, but more careful follow-up may be required.

A contraceptive method with a **UK Category 3** can be used, **however this may require expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider**, since use of the method is not usually recommended unless other methods are not available or not acceptable. A **UK Category 4** indicates that use poses an unacceptable health risk.

UK Category	Hormonal contraception, intrauterine devices, emergency contraception and barrier methods
1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable
4	A condition which represents an unacceptable risk if the contraceptive method is used

Initiation (I)	Starting a method of contraception by a woman with a specific medical condition.
Continuation (C)	Continuing with the method already being used by a woman who develops a new medical condition.

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

PERSONAL CHARACTERISTICS AND REPRODUCTIVE HISTORY						
PREGNANCY	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AGE	Menarche to <40=1 ≥40=2	Menarche to >45=1	Menarche to <18=2 18-45=1 >45=2	Menarche to >45=1	Menarche to <20=2 >20=1	Menarche to <20=2 >20=1
PARITY						
a) Nulliparous	1	1	1	1	1	1
b) Parous	1	1	1	1	1	1
BREASTFEEDING						
a) <6 weeks postpartum	4	1	2	1		
b) ≥6 weeks to <6 months (fully or almost fully breastfeeding)	3	1	1	1		
c) ≥6 weeks to <6 months postpartum (partial breastfeeding medium to minimal)	2	1	1	1		
d) ≥6 months postpartum	1	1	1	1		
POSTPARTUM (in non-breastfeeding women)						
a) <21 days	3	1	1	1		
b) ≥21 days	1	1	1	1		
POSTPARTUM (breastfeeding or non-breastfeeding, including post-caesarean section)						
a) 48 hours to <4 weeks					3	3
b) ≥4 weeks					1	1
c) Puerperal sepsis					4	4
POST-ABORTION						
a) First trimester	1	1	1	1	1	1
b) Second trimester	1	1	1	1	2	2
c) Immediate post-septic abortion	1	1	1	1	4	4
PAST ECTOPIC PREGNANCY	1	1	1	1	1	1
HISTORY OF PELVIC SURGERY	1	1	1	1	1	1
SMOKING						
a) Age <35 years	2	1	1	1	1	1
b) Age ≥35 years						
(i) <15 cigarettes/day	3	1	1	1	1	1
(ii) ≥15 cigarettes/day	4	1	1	1	1	1
(iii) Stopped smoking <1 year ago	3	1	1	1	1	1
(iv) Stopped smoking ≥1 year ago	2	1	1	1	1	1
OBESITY						
a) ≥30-34 kg/m ² body mass index	2	1	1	1	1	1
b) ≥35 kg/m ² body mass index	3	1	1	1	1	1
CARDIOVASCULAR DISEASE						
MULTIPLE RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE (such as older age, smoking, diabetes, hypertension and obesity)	3/4	2	3	2	1	2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

HYPERTENSION						
a) Adequately controlled hypertension	3	1	2	1	1	1
b) Consistently elevated blood pressure levels (properly taken measurements)						
(i) systolic >140 to 159mmHg or diastolic >90 to 94mmHg	3	1	1	1	1	1
(ii) systolic ≥160mmHg or diastolic ≥95mmHg	4	1	2	1	1	1
c) Vascular disease	4	2	3	2	1	2
HISTORY OF HIGH BLOOD PRESSURE DURING PREGNANCY (where current blood pressure normal)	2	1	1	1	1	1
VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE)						
a) History of VTE	4	2	2	2	1	2
b) Current VTE (on anticoagulants)	4	2	2	2	1	2
c) Family history of VTE						
(i) First-degree relative age <45 years	3	1	1	1	1	1
(ii) First-degree relative age ≥45 years	2	1	1	1	1	1
d) Major surgery						
(i) With prolonged immobilisation	4	2	2	2	1	2
(ii) Without prolonged immobilisation	2	1	1	1	1	1
e) Minor surgery without immobilisation	1	1	1	1	1	1
f) Immobility (unrelated to surgery) <i>e.g.- wheelchair use, debilitating illness</i>	3	1	1	1	1	1
KNOWN THROMBOGENIC MUTATIONS (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin mutation, Protein S, Protein C and Antithrombin deficiencies)	4	2	2	2	1	2
SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS						
a) Varicose veins	1	1	1	1	1	1
b) Superficial thrombophlebitis	2	1	1	1	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

CURRENT AND HISTORY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE	4	I 2	C 3	3	I 2	C 3	1	I 2	C 3	
STROKE (history of cerebrovascular accident, including TIA)	4	I 2	C 3	3	I 2	C 3	1	I 2	C 3	
KNOWN HYPERLIPIDAEMIAS	2/3	2		2	2		1	2		
VALVULAR AND CONGENITAL HEART DISEASE										
a) Uncomplicated	2	1		1	1		1	1		
b) Complicated (eg. with pulmonary hypertension, atrial fibrillation, history of subacute bacterial endocarditis)	4	1		1	1		2	2		
NEUROLOGIC CONDITIONS										
HEADACHES		I	C							
a) Non-migrainous (mild or severe)	1	2	1	1	1	1	1	1		
b) Migraine without aura, at any age	2	3	I 1	C 2	2	2	1	2		
c) Migraine with aura, at any age	4	2		2	2		1	2		
d) Past history (≥5 years ago) of migraine with aura, any age	3	2		2	2		1	2		
EPILEPSY	1	1		1	1		1	1		
DEPRESSIVE DISORDERS										
DEPRESSIVE DISORDERS	1	1		1	1		1	1		
BREAST AND REPRODUCTIVE TRACT CONDITIONS										
VAGINAL BLEEDING PATTERNS										
a) Irregular pattern without heavy bleeding	1	2		2	2		1	1		
b) Heavy or prolonged bleeding (includes regular and irregular patterns)	1	2		2	2		2	I 1	C 2	
UNEXPLAINED VAGINAL BLEEDING (suspicious for serious condition) Before evaluation	2	2		3	3		I 4	C 2	I 4	C 2
ENDOMETRIOSIS	1	1		1	1		2	1		
BENIGN OVARIAN TUMOURS (including cysts)	1	1		1	1		1	1		
SEVERE DYSMENORRHOEA	1	1		1	1		2	1		

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE (includes hydatidiform mole, invasive mole and placental tumour)							
a) Decreasing or undetectable β -hCG levels	1	1	1	1	1	1	
b) Persistently elevated β -hCG levels or malignant disease	1	1	1	1	4	4	
CERVICAL ECTROPION	1	1	1	1	1	1	
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA	2	1	2	1	1	2	
CERVICAL CANCER (awaiting treatment)	2	1	2	2	I 4	C 2	I 4 C 2
BREAST DISEASE	I 3	C 2					
a) Undiagnosed mass	3	2	2	2	2	1	2
b) Benign breast disease	1	1	1	1	1	1	1
c) Family history of cancer	1	1	1	1	1	1	1
d) Carriers of known gene mutations associated with breast cancer (eg.BRCA1)	3	2	2	2	2	1	2
e) Breast cancer							
(i) Current	4	4	4	4	4	1	4
(ii) Past and no evidence of current disease for 5 years	3	3	3	3	3	1	3
ENDOMETRIAL CANCER	1	1	1	1	I 4	C 2	I 4 C 2
OVARIAN CANCER	1	1	1	1	I 3	C 2	I 3 C 2
UTERINE FIBROIDS							
a) Without distortion of the uterine cavity	1	1	1	1	1	1	1
b) With distortion of the uterine cavity	1	1	1	1	3	3	
ANATOMICAL ABNORMALITIES							
a) Distorted uterine cavity (any congenital or acquired uterine abnormality distorting the uterine cavity in a manner that is incompatible with IUD insertion)					3	3	
b) Other abnormalities (including cervical stenosis or cervical lacerations) not distorting the uterine cavity or interfering with IUD insertion					2	2	
PELVIC INFLAMMATORY DISEASE (PID)							
a) Past PID (assuming no current risk factors of STIs)	1	1	1	1	1	1	
b) Current PID	1	1	1	1	I 4	C 2	I 4 C 2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS (STIs)								
a) Chlamydial infection					I	C	I	C
i) Symptomatic	1	1	1	1	4	2	4	2
ii) Asymptomatic	1	1	1	1	4	2	4	2
b) Current purulent cervicitis or gonorrhoea	1	1	1	1	4	2	4	2
c) Other STIs (excluding HIV and hepatitis)	1	1	1	1	2		2	
d) Vaginitis (including <i>Trichomonas vaginalis</i> and bacterial vaginosis)	1	1	1	1	2		2	
e) Increased risk of STIs	1	1	1	1	2		2	
HIV / AIDS								
HIGH RISK OF HIV								
	1	1	1	1	2		2	
HIV INFECTED								
a) Not using anti-retroviral therapy	1	1	1	1	2		2	
b) Using anti-retroviral therapy (see drug interactions section)	1-3	1-3	1-2	1-2	2-2/3		2-2/3	
AIDS (using antiretrovirals)	2	2	2	2	2		2	
OTHER INFECTIONS								
SCHISTOSOMIASIS								
a) Uncomplicated	1	1	1	1	1		1	
b) Fibrosis of liver (if severe see cirrhosis)	1	1	1	1	1		1	
TUBERCULOSIS								
a) Non-pelvic	1	1	1	1	1		1	
b) Known pelvic	1	1	1	1	I	C	I	C
					4	3	4	3
MALARIA								
	1	1	1	1	1		1	
ENDOCRINE CONDITIONS								
DIABETES								
a) History of gestational diabetes	1	1	1	1	1		1	
b) Non-vascular disease								
(i) non-insulin dependent	2	2	2	2	1		2	
(ii) insulin dependent	2	2	2	2	1		2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	3/4	2	3	2	1		2	
d) Other vascular disease	3/4	2	3	2	1		2	
THYROID DISORDERS								
a) Simple goitre	1	1	1	1	1		1	
b) Hyperthyroid	1	1	1	1	1		1	
c) Hypothyroid	1	1	1	1	1		1	

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

GASTROINTESTINAL CONDITIONS						
GALL BLADDER DISEASE						
a) Symptomatic						
(i) treated by cholecystectomy	2	2	2	2	1	2
(ii) medically treated	3	2	2	2	1	2
(iii) current	3	2	2	2	1	2
b) Asymptomatic	2	2	2	2	1	2
HISTORY OF CHOLESTASIS						
a) Pregnancy related	2	1	1	1	1	1
b) Past COC related	3	2	2	2	1	2
VIRAL HEPATITIS						
	I	C				
a) Acute or flare	3/4	2	1	1	1	1
b) Carrier	1	1	1	1	1	1
c) Chronic	1	1	1	1	1	1
CIRRHOSIS						
a) Mild (compensated without complications)	1	1	1	1	1	1
b) Severe (decompensated)	4	3	3	3	1	3
LIVER TUMOURS						
a) Benign						
i) Focular nodular hyperplasia	2	2	2	2	1	2
ii) Hepatocellular (adenoma)	4	3	3	3	1	3
b) Malignant (hepatoma)	4	3	3	3	1	3
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (includes Crohn's Disease and ulcerative colitis)						
	2	2	1	1	1	1
ANAEMIAS						
THALASSAEMIA						
	1	1	1	1	2	1
SICKLE CELL DISEASE						
	2	1	1	1	2	1
IRON DEFICIENCY ANAEMIA						
	1	1	1	1	2	1
RAYNAUD'S DISEASE						
a) Primary	1	1	1	1	1	1
b) Secondary						
(i) without lupus anticoagulant	2	2	1	1	1	1
(ii) with lupus anticoagulant	4	2	2	2	1	2
RHEUMATIC DISEASES						
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)						
People with SLE are at an increased risk of ischaemic heart disease, stroke and venous thromboembolism and this is reflected in the categories given.						
a) Positive (or unknown) antiphospholipid antibodies	4	3	3	3	1	3
			I	C	I	C
b) Severe thrombocytopenia	2	2	3	2	3	2
c) Immunosuppressive	2	2	2	2	2	1
d) None of the above	2	2	2	2	1	2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

DRUG INTERACTIONS

ANTIRETROVIRAL THERAPY

This section relates to the **SAFETY** of contraceptive use in women using these antiretrovirals. **EFFECTIVENESS** may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

Antiretroviral therapy and hormonal contraception: Antiretroviral drugs have the potential to either decrease or increase the bioavailability of steroid hormones in hormonal contraceptives. Limited data suggest potential drug interactions between many antiretroviral drugs (particularly some non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors) and hormonal contraceptives. These interactions may alter the safety and effectiveness of both the hormonal contraceptive and the antiretroviral drug. Thus, **if a woman on antiretroviral treatment decides to initiate or continue hormonal contraceptive use, THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED.** This is for both preventing HIV transmission and to compensate for any possible reduction in the effectiveness of the hormonal contraceptive. When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used.

Antiretroviral therapy and IUDs: There is no known interaction between antiretroviral therapy and IUD use.

					I	C	I	C
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	1	1	DMPA=1 NET-EN=2	1	2/3	2	2/3	2
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	2	2	DMPA=1 NET-EN=2	2	2/3	2	2/3	2
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3	3	DMPA=1 NET-EN=2	2	2/3	2	2/3	2

ANTICONVULSANT THERAPY

This section relates to the **SAFETY** of contraceptive use in women using these anticonvulsants. **EFFECTIVENESS** may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

Certain anticonvulsants and combined oral contraception: When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.**

Certain anticonvulsants and progestogen-only contraception: Although the interaction of certain anticonvulsants with POPs, NET-EN and implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and implants. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear.

If a woman on certain anticonvulsants decides to use CHC, POP or implant **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.** Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of any of these anticonvulsant drugs. Use of DMPA is a Category 1 because its effectiveness is NOT decreased by the use of certain anticonvulsants.

Lamotrigine: When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. Anticonvulsant treatment regimens that combine lamotrigine and non-enzyme inducing antiepileptic drugs (such as sodium valproate) do not interact with COCs.

a) Certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine)	3*	3*	DMPA=1 NET-EN=2*	2*	1	1
b) Lamotrigine	3	1	1	1	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

DRUG INTERACTIONS

ANTIMICROBIAL THERAPY
 This section relates to the SAFETY of contraceptive use in women using these antimicrobials. EFFECTIVENESS may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

There is intermediate level evidence that the contraceptive effectiveness of COC is not affected by co-administration of most broad spectrum antibiotics. **Rifampicin or rifabutin therapy and combined oral contraception:** When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.**

Rifampicin or rifabutin therapy and progestogen-only contraception: Although the interaction of rifampicin or rifabutin with POPs, NET-EN and implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and implants. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear. If a woman on rifampicin or rifabutin decides to use CHC, POP or implant **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.** Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of rifampicin or rifabutin. Use of DMPA is a Category 1 because its effectiveness is unlikely to be decreased by the use of rifampicin or rifabutin.

a) Broad spectrum antibiotics	1*	1	1	1	1	1
b) Antifungals	1	1	1	1	1	1
c) Antiparasitics	1	1	1	1	1	1
d) Rifampicin or rifabutin therapy	3*	3*	DMPA=1 NET-EN=2*	2*	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI