



Directive clinique canadienne de consensus sur la contraception hormonale continue et de longue durée, 2007

Résumé	S1
<i>Edith Guilbert, Richard Boroditsky</i>	
Chapitre 1 : Définition et portée	S4
Chapitre 2 : Contexte	S5
<i>Amanda Black, Mathieu Leboeuf, Robert Reid</i>	
Chapitre 3 : Utilisation actuelle	S7
<i>Melissa Mirosh</i>	
Chapitre 4 : Ce qui est utilisé	S9
<i>Erica Weir</i>	
Chapitre 5 : Efficacité et observance ..	S13
<i>Marie-Soleil Wagner</i>	
Chapitre 6 : Effets indésirables	S15
<i>Sari Kives, Marie-Soleil Wagner</i>	
Chapitre 7 : Utilisation médicale / n'étant pas de nature contraceptive ...	S19
<i>Richard Boroditsky, Mathieu Leboeuf</i>	
Chapitre 8 : Sécurité des patientes	S22
<i>Robert Reid</i>	
Chapitre 9 : Rentabilité	S29
<i>Edith Guilbert, James Trussell</i>	
Chapitre 10 : Sensibilisation des patientes	S31
<i>Erica Weir, Amanda Black</i>	
Références	S35

Directive clinique canadienne de consensus sur la contraception hormonale continue et de longue durée, 2007

La présente directive clinique de consensus a été examinée et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

COPRÉSIDENTS DU COMITÉ

Edith Guilbert, MD, MSc, FCFP, Québec (Québec)

Richard Boroditsky, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

COMITÉ EN CHARGE DE LA DIRECTIVE CLINIQUE SUR LA CONTRACEPTION HORMONALE CONTINUE / DE LONGUE DURÉE

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

Sari Kives, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Mathieu Lebœuf, MD, FRCSC, Québec (Québec)

Melissa Mirosh, MD, FRCSC, High River (Alb.)

Vyta Senikas, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Marie-Soleil Wagner, MD, MSc, FRCSC, Québec (Québec)

Erica Weir, MD, MSc, CCFP, FRCPC, Région de York (Ont.)

Janet York-Lowry, BA, Ottawa (Ont.)

Auteurs collaborateurs

Robert Reid, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

James Trussell, PhD, Princeton (É.-U.)

Coordonnatrices du projet

Judy Scrivener, SOGC

Lillian Petrusa, SOGC

Traduction

Martin Pothier, BSc, SOGC

Mots clés : Extended or continuous hormonal contraception, extended or continuous oral contraception, extended vaginal ring, continuous or extended contraceptive patch, continuous or extended combined contraceptives, continuous or extended transdermal hormonal contraception, monophasic, multiphasic, administration, dosage, therapeutic use, efficacy, effectiveness, side effect, adverse event, irregular bleeding and spotting, irregular bleeding, endometriosis, pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea, uterine leiomyoma, hemorrhagic diatheses, hormone withdrawal symptoms, perimenopause, dysfunctional uterine bleeding, menorrhagia, menometrorrhagia, headaches, migraine, cost-effectiveness, cost-savings, economics

Résumé

Objectif : Servir de directive clinique, destinée aux fournisseurs de soins de santé, sur l'utilisation des schémas continu et de longue durée en ce qui concerne la contraception hormonale combinée, et ce, afin de prévenir la grossesse et de reporter les règles qui affectent la qualité de vie en matière de santé.

Options : Tous les moyens de contraception hormonaux combinés disponibles au Canada pouvant être utilisés selon un schéma continu ou de longue durée font l'objet d'une analyse et leurs implications font l'objet de discussions.

Issues : Efficacité des schémas cités et évaluation de leurs effets indésirables; sécurité des patientes; utilisation médicale et avantages n'étant pas de nature contraceptive; rentabilité; et disponibilité au Canada. Des indications quant au counseling à offrir aux patientes sont également offertes.

Résultats : Des recherches ont été menées dans Medline, PubMed et la base de données Cochrane en vue d'en tirer les articles publiés, en anglais, entre 1977 et mai 2007. Les publications et les déclarations de principe pertinentes issues d'organisations de santé génésique et de planification familiale appropriées ont également fait l'objet d'une analyse.

Valeurs : La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Avantages, désavantages et coûts : La présente directive clinique a pour but de contribuer à réduire le nombre de grossesses non voulues et à améliorer la qualité de vie, en matière de santé, des femmes qui considèrent leurs règles comme étant problématiques. L'accroissement de la sensibilisation et de l'habilitation des femmes, de leurs partenaires et des professionnels de la santé entraînera l'amélioration de leur capacité de faire un choix approprié entre le recours à un schéma cyclique ou à un schéma continu ou de longue durée.

Commanditaires : L'élaboration de la présente directive clinique a été soutenue par des subventions sans restrictions de la part de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, de Janssen Ortho, d'Organon Canada Ltd., de Paladin Labs Inc., de Pfizer Canada Inc. et de Wyeth Pharmaceuticals.

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

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹⁷².

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹⁷².

Déclarations sommaires et recommandations

Chapitre 1 : Définition et portée

Aucune déclaration ni recommandation.

Chapitre 2 : Contexte

Déclaration

Les convictions personnelles, religieuses et culturelles peuvent affecter les attitudes des femmes envers les saignements et les règles. (III)

Recommandation

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient chercher à connaître les préférences de leurs patientes et les respecter au moment de l'offre de conseils sur l'utilisation d'un schéma de contraception hormonale combinée continue ou de longue durée. (III-A)

Chapitre 3 : Utilisation actuelle

Déclarations

La contraception hormonale combinée continue ou de longue durée est utilisée couramment, selon divers degrés, à l'échelle mondiale. (III)

Lorsque l'on leur en offre le choix, bon nombre de femmes de tous les groupes d'âge affirment qu'elles envisageraient l'utilisation d'une contraception hormonale combinée continue ou de longue durée. (III)

Recommandation

2. Les fournisseurs de soins de santé devraient être conscients de l'option d'utiliser la contraception hormonale combinée en mode continu ou de longue durée et devraient envisager de l'offrir à leurs patientes pour respecter les préférences personnelles de celles-ci, à des fins contraceptives, ainsi que pour des raisons médicales. (III-A)

Chapitre 4 : Ce qui est utilisé

Déclarations

Un certain nombre de contraceptifs hormonaux combinés actuellement disponibles, conçus à l'origine pour une utilisation cyclique, ont fait l'objet d'études faisant appel à une gamme de schémas continus ou de longue durée. (I)

Quelques produits contraceptifs hormonaux combinés spécialement conçus en vue d'une utilisation continue ou de longue durée ont fait l'objet d'études en fonction d'une série de schémas d'administration. (I)

Un certain nombre de médecins offrent actuellement des conseils à leurs patientes en ce qui a trait à la façon d'utiliser des contraceptifs hormonaux combinés selon des schémas continus ou de longue durée. (III)

Un certain nombre de femmes utilisent actuellement des contraceptifs hormonaux combinés selon des schémas continus ou de longue durée pour répondre, à leur gré, à leurs propres besoins. (III)

Chapitre 5 : Efficacité et observance

Déclaration

Les schémas continus de contraception hormonale combinée sont aussi efficaces que les schémas cycliques en matière de prévention de la grossesse. (I)

Chapitre 6 : Effets indésirables

Déclarations

Un schéma contraceptif hormonal combiné continu ou de longue durée entraînera un nombre total moindre de jours de saignement, par comparaison avec un schéma cyclique. (I)

La fréquence des saignements non prévus et/ou de la microrragie associée à un schéma contraceptif hormonal combiné continu ou de longue durée est semblable à celle qui est associée à un schéma cyclique (I) et connaît, dans le cas des deux schémas, une baisse avec le temps. (II-2)

Certains essais portant sur les schémas contraceptifs hormonaux combinés continus ou de longue durée ont obtenu des résultats indiquant une fréquence moindre d'effets indésirables (tels que les maux de tête, la démangeaison génitale, le ballonnement et les douleurs menstruelles), par comparaison avec le schéma cyclique; toutefois, certains autres essais n'ont constaté aucune différence. (I)

Recommandation

3. Les femmes ayant recours à des schémas contraceptifs hormonaux combinés continus ou de longue durée devraient bénéficier de services de counseling au sujet des différents profils de saignement possibles. (I-A)

Chapitre 7 : Utilisation médicale / n'étant pas de nature contraceptive

Déclarations

Chez les femmes présentant une endométriose dont la présence a été vérifiée par chirurgie, il a été démontré que l'administration continue ou de longue durée de contraceptifs hormonaux combinés pendant six mois s'avérait efficace pour la diminution de la fréquence et de l'intensité de la dysménorrhée, de la dyspareunie profonde et de la douleur pelvienne non menstruelle pendant cette période. (I)

Bon nombre de femmes présentant des saignements utérins anormaux (dont les saignements associés aux fibromes utérins, pourraient tirer avantage d'une suppression menstruelle au moyen de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (III)

Les femmes présentant des diathèses hémorragiques pourraient envisager l'administration continue ou de longue durée de contraceptifs hormonaux combinés afin d'obtenir une atténuation de leur hémorragie de privation mensuelle. (III)

Les femmes qui connaissent des symptômes de privation hormonale (tels que la nausée, le vomissement, la sensibilité mammaire, le ballonnement, l'enflure et les modifications de l'humeur au cours de l'intervalle sans hormones s'inscrivant dans le cadre de leur utilisation cyclique de contraceptifs hormonaux combinés) pourraient tirer avantage de la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (II-2)

Il est possible que la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée atténue la migraine menstruelle et les maux de tête. (III)

Les femmes en périménopause qui présentent des symptômes vasomoteurs et des saignements problématiques pourraient tirer avantage de la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée, plutôt que cycliques, de contraception hormonale combinée, en raison de l'élimination de l'intervalle sans hormones. (III)

Chapitre 8 : Sécurité des patientes

Déclarations

L'innocuité à court terme des schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée est semblable à celle des schémas cycliques. (III)

Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données directes sur l'innocuité à long terme des schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (III)

L'ensemble exhaustif de données sur l'innocuité à long terme des contraceptifs oraux combinés que nous avons cumulées depuis les 50 dernières années s'avèrent rassurantes. S'il existe une hausse du risque associé à l'utilisation à long terme de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée, par comparaison avec celui qui est associé à l'utilisation à long terme de schémas cycliques, il est probable qu'elle soit minime. (III)

Chapitre 9 : Rentabilité

Déclarations

Les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée sont associés à une consommation de produits hygiéniques associés aux règles considérablement moindre que celle que nécessitent les schémas cycliques. (I)

Lorsque le coût total annuel de la contraception hormonale demeure inférieur à celui des produits et des médicaments associés aux règles, les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée s'avèrent rentables, sur le plan personnel, par comparaison avec les schémas cycliques. (III)

D'un point de vue sociétal, les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée pourraient permettre des économies en matière de diminution de l'absentéisme et du nombre de consultations auprès d'un médecin en raison de troubles associés aux règles. Cependant, l'importance de ces économies demeure floue et il est probable qu'elle soit faible. (III)

Recommandation

4. Le coût annuel des produits spécialement conçus pour les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée devrait être semblable à celui des produits conçus pour les schémas cycliques. (I)

Chapitre 10 : Sensibilisation des patientes

Aucune recommandation.

Définition et portée

La suppression des règles a fait l'objet de nombreux articles scientifiques, ce qui a donné lieu à bon nombre de débats. Bien que la grossesse et la ménopause constituent les deux états qui entraînent une suppression naturelle des règles, de nombreux produits hormonaux peuvent exercer cet effet. Il est bien établi que l'acétate de médroxyprogestérone-retard (contraceptif ne contenant qu'un progestatif) compte l'aménorrhée parmi ses effets secondaires¹. La diminution du flux menstruel et peut-être même l'aménorrhée font également partie des effets secondaires du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel². Ces deux produits sont notamment utilisés de façon continue (12 semaines dans le cas de l'AMPR et 5 ans dans le cas du SIU-LNG). Puisque leur utilisation a fait l'objet d'une discussion dans le cadre du Consensus canadien sur la contraception³⁻⁵, la présente directive clinique de consensus n'en traitera pas.

La présente directive clinique de consensus décrit l'utilisation de la contraception hormonale combinée aux fins de la prévention de la grossesse et de la suppression ou du report des règles qui affectent la qualité de vie en matière de santé. La contraception hormonale combinée peut être administrée par voie orale, transdermique ou vaginale; qui plus est, tous ces modes d'administration peuvent être utilisés dans le cadre de schémas continus ou de longue durée⁶⁻⁸.

Bien qu'il n'existe aucune définition officielle en ce sens, le terme « utilisation de longue durée » désigne habituellement l'utilisation de ChC selon un schéma prévoyant des intervalles sans hormones (soit à partir de deux cycles contigus)⁹, tandis que le terme « utilisation continue » désigne habituellement l'utilisation ininterrompue de ChC, sans intervalles sans hormones.

Abréviations utilisées dans la présente directive clinique

AMPR	Acétate de médroxyprogestérone-retard
Anneau	Anneau vaginal contraceptif
CHC	Contraception hormonale combinée
ChC	Contraceptif hormonal combiné
C/LD	Continu et/ou de longue durée
COC	Contraception orale combinée
CoC	Contraceptif oral combiné
DMO	Densité minérale osseuse
DSG	Désogestrel
ECR	Essai comparatif randomisé
EE	Éthinylœstradiol
IM	Infarctus du myocarde
LNG	Lévonorgestrel
MM	Ménométrorragie
NGM	Norgestimate
SIP	Syndrome inflammatoire pelvien
SIU-LNG	Système intra-utérin à libération de lévonorgestrel
SPM	Syndrome prémenstruel
SUA	Saignements utérins anormaux
TDP	Trouble dysphorique prémenstruel
TEV	Thromboembolie veineuse
Timbre	Timbre contraceptif transdermique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPH	Virus du papillome humain

Contexte

Amanda Black, MD, FRCSC

Mathieu Leboeuf, MD, FRCSC

Robert Reid, MD, FRCSC

En 1960, la *Food and Drug Administration* a approuvé le lancement du premier contraceptif oral combiné aux États-Unis. À cette fin, John Rock et son collaborateur, Gregory Pincus, ont dû relever deux défis : 1) concevoir un moyen sûr et efficace de prévenir les grossesses non voulues qui parviendrait à rassurer les femmes et 2) convaincre l'Église catholique romaine que la pilule exerçait ses effets bénéfiques par l'intermédiaire d'un processus « naturel ». Certaines sources affirment que Rock a argumenté que la pilule, en régulant la menstruation, permettait aux femmes d'avoir recours à la méthode du rythme afin d'espacer leurs grossesses¹⁰. Ainsi, c'est plus de façon fortuite qu'en raison de principes scientifiques que la pilule a été lancée en emballages de trois semaines de médicament actif suivies d'une semaine sans hormones exogènes, au cours de laquelle des règles « d'apparence normales » surviendraient. En effet, en 1958, le pape Pie XII a approuvé le concept de pilule défendu par Rock en vue d'une utilisation par les catholiques, tant et aussi longtemps que ses effets contraceptifs demeuraient « indirects ».

Nous comprenons mieux maintenant le fonctionnement de la contraception hormonale et la façon dont ses effets hormonaux diffèrent de la production typique d'hormones endogènes au cours du cycle génésique naturel de la femme. Auparavant (et encore aujourd'hui dans les cultures où les femmes ne peuvent toujours pas se prévaloir des avantages de la contraception moderne), les femmes typiques étaient exposées à des taux variables d'œstrogènes et à des poussées cycliques de progestatif à la suite de l'ovulation, jusqu'à ce qu'elles tombent enceintes (souvent à la mi-adolescence). Lorsque les années génésiques d'une femme étaient marquées par des épisodes répétés de grossesse et d'allaitement, soit des débuts de l'adolescence à la mi-quarantaine, elle pouvait s'attendre à ne connaître qu'au plus 150 cycles ovulatoires au cours de sa vie¹¹. En raison de l'apparition précoce des premières règles, du report du premier accouchement, de la faible parité et de l'apparition tardive de la ménopause, pas moins de 450 cycles ovulatoires et règles différencient les femmes

contemporaines de leurs prédécesseurs¹². En réduisant la fréquence de l'ovulation, en amincissant l'endomètre, en amenuisant l'exposition aux œstrogènes et la morbidité obstétricale par la prévention de la grossesse, et en soulageant plusieurs symptômes menstruels, la contraception hormonale a exercé un effet impressionnant sur la vie et la santé des femmes.

Le concept d'utilisation C/LD de la CHC n'est pas nouveau; la première mention dont il a fait l'objet dans la littérature scientifique remonte à 1977¹³. Il est probable que son utilisation clinique ait débuté bien avant la publication de ce rapport. En fait, pendant de nombreuses années, les médecins ont prescrit la CHC en mode C/LD à des fins de contraception, pour des raisons médicales (troubles menstruels, endométriose, etc.) et de façon à respecter les préférences de la patiente (vacances, sports, événements spéciaux, etc.)¹⁴. De nos jours, l'utilisation de la contraception hormonale en mode C/LD en vue de supprimer les règles constitue une option de plus en plus populaire chez les femmes.

Lorsque cette option est envisagée, il ne faut pas perdre de vue que les perceptions quant aux règles varient d'une culture à l'autre et que les règles peuvent constituer un événement comptant des implications sociales, culturelles et psychologiques. Ces perceptions peuvent être positives ou négatives et influenceront les attitudes des femmes (et de leurs partenaires) quant aux modifications des caractéristiques menstruelles qu'occasionne l'utilisation de schémas hormonaux et de schémas C/LD. Les règles peuvent être perçues comme une occasion de prendre du repos et de se rassembler avec d'autres femmes, ainsi que comme un signe de féminité, de fertilité, de jeunesse ou de purification du corps; par contre, elles peuvent aussi être associées à de la vulnérabilité et à de la pollution, accompagnées d'attitudes de dégoût et de honte¹⁵. Dans certaines sociétés, de telles perceptions négatives constituent les fondements sur lesquels s'appuie la restriction des activités religieuses, sociales et domestiques des femmes pendant leurs règles. Selon l'Organisation mondiale de la

santé, « les femmes perçoivent leurs règles de deux façons : 1) en fonction de leur expérience et 2) en fonction de leur position à titre de membre d'une société ayant attribué certaines significations aux règles »¹⁵. Ainsi, bien que certaines femmes puissent préférer connaître un moins grand nombre de règles, d'autres femmes peuvent préférer connaître des règles normales.

La plupart des cliniciens ont déjà reçu ou recevront, de la part de leurs patientes, des demandes au sujet de la suppression menstruelle au moyen de la CHC C/LD. De plus, les cliniciens pourraient identifier les femmes pouvant en tirer des avantages sur le plan de leur santé. Pour ces raisons, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a rédigé une directive clinique afin de traiter du sujet de la contraception hormonale C/LD. Les tendances actuelles en matière d'utilisation des schémas CHC feront l'objet d'une analyse, tout comme les produits pouvant être utilisés à

cette fin, l'efficacité de ces produits en matière de suppression menstruelle et de contraception, leurs profils d'effets indésirables, leurs indications médicales, l'innocuité d'une telle utilisation, la rentabilité de ces schémas et les renseignements devant être offerts aux femmes avant la mise en œuvre de ces schémas.

Déclaration

Les convictions personnelles, religieuses et culturelles peuvent affecter les attitudes des femmes envers les saignements et les règles. (III)

Recommandation

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient chercher à connaître les préférences de leurs patientes et les respecter au moment de l'offre de conseils sur l'utilisation d'un schéma de contraception hormonale combinée continue ou de longue durée. (III-A)

Utilisation actuelle

Melissa Mirosh, MD, FRCSC

PRÉVALENCE DE L'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE CONTINUE

Quelques études internationales ont tenté d'estimer la prévalence de l'utilisation des ChC en mode C/LD. Une étude australienne¹⁶, ayant sondé 158 patientes et 20 fournisseurs de soins de santé, a constaté que 22 % des patientes avaient déjà eu recours à des ChC afin de prolonger leur cycle et que 45 % des fournisseurs avaient prescrit des ChC à cette fin. Aux Pays-Bas, 1 301 Néerlandaises ont été interviewées au sujet des schémas C/LD¹⁷. Soixante-neuf pour cent des adolescentes et 63 % des femmes de 25 à 34 ans avaient déjà utilisé cette méthode pour reporter leurs règles. Aux États-Unis, un sondage téléphonique Harris Interactive mené en 2005 au nom de la *Association of Reproductive Health Professionals*¹⁸ a recueilli des données auprès de 1 021 femmes. Bien que 45 % d'entre elles avaient entendu parler de la suppression menstruelle, seulement 7 % avaient déjà eu recours à la contraception pour éviter leurs règles.

ATTITUDES DES FEMMES ENVERS L'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE CONTINUE ET LA SUPPRESSION MENSTRUELLE EN GÉNÉRAL

Bien que des renseignements au sujet des attitudes des femmes envers la suppression menstruelle soient disponibles depuis près de 30 ans¹³, un regain d'intérêt envers ceux-ci a récemment été constaté. Dans le cadre d'un récent sondage mené auprès de 1 195 Allemandes de 15 à 49 ans¹⁹, de 26 % à 35 % d'entre elles souhaitaient connaître des règles mensuelles et de 37 % à 46 % préféraient l'aménorrhée, principalement en raison de la fréquence moindre des troubles menstruels et de l'amélioration de la qualité de vie qui y sont associées. Parmi les préoccupations des femmes envers la suppression menstruelle, on trouvait la peur d'être enceinte ou infertile, les effets indésirables et le caractère « non naturel » d'une telle suppression¹⁹. Dans le cadre d'une étude américaine²⁰, 59 % des femmes exprimaient un intérêt envers la diminution de la fréquence des règles et le tiers d'entre elles envisageraient le recours à une méthode entraînant l'aménorrhée. Cinquante-six pour cent des femmes interviewées seraient intéressées à

connaître des règles d'une fréquence allant de « tous les trois mois » à « jamais »²⁰. Les jeunes femmes préféraient connaître des règles tous les trois mois; toutefois, au fur et à mesure de l'approche de la périménopause, les préférences allaient plutôt vers l'aménorrhée²¹.

Les adolescentes ont également démontré un intérêt considérable envers une meilleure maîtrise de leurs cycles menstruels. Dans le cadre de sondages menés auprès de 310 adolescentes allemandes¹⁹ et de 322 adolescentes néerlandaises¹⁷ de 15 à 19 ans, 27 % et 44 % d'entre elles, respectivement, ont mentionné qu'elles préféreraient connaître des règles tous les trois mois ou moins fréquemment, et 41 % et 26 %, respectivement, qu'elles préféreraient connaître une aménorrhée.

L'héritage social, culturel et religieux des femmes influencera, positivement ou négativement, la façon dont elles (et leurs partenaires) accepteront les modifications du flux menstruel causées par la CHC C/LD. Certains groupes religieux considèrent que les règles intermittentes ou non prévisibles sont inacceptables, ce qui rend le recours aux schémas de ChC continus moins souhaitable. Pour les Brésiliennes, bien que les règles soient considérées comme une nuisance, elles sont également considérées comme un signe de jeunesse, de santé, de fertilité et de féminité²². Une étude a indiqué que de nombreuses femmes du Nigéria, de l'Afrique du Sud et de la Chine souhaitaient vivement connaître leurs règles, puisqu'elles considèrent que celles-ci « évacuent le mauvais sang » et leur indiquent qu'elles ne sont pas enceintes²³. Dans le cas des femmes qui ont recours à la contraception à l'insu de leur partenaire, le fait de connaître des règles mensuelles leur permet de dissimuler leur utilisation de contraceptifs, tout en n'affectant en rien l'efficacité de ceux-ci²³.

ATTITUDES DES MÉDECINS ENVERS L'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE CONTINUE

En 2002, la *Association of Reproductive Health Professionals* et la *National Association of Nurse Practitioners in Women's Health* ont sondé les participants à leur réunion annuelle (N = 117)²⁴; 77 % d'entre eux ont indiqué qu'ils prescrivaient des schémas de CoC C/LD. Deux ans plus tard, dans le cadre

d'un sondage mené auprès des fournisseurs de soins de santé américains participant à des conférences médicales²⁵, 87 % d'entre eux étaient d'avis que les schémas de ChC C/LD devraient être systématiquement offerts et 82 % les avaient déjà recommandés. Seulement 12 % d'entre eux estimaient que l'hémorragie de privation régulière comptait des avantages pour la santé et 83 % étaient d'avis que l'utilisation de ChC C/LD ne comportait aucun risque supplémentaire, par comparaison avec l'utilisation de CoC cyclique régulière²⁵. Ces convictions étaient également partagées par les fournisseurs de soins de santé traitant des adolescentes. Un sondage en ligne mené auprès de médecins œuvrant dans le domaine de la médecine de l'adolescence a indiqué que 90 % d'entre eux prescrivaient des cycles de contraception hormonale de longue durée aux adolescentes et que 33 % affirmaient que ces cycles de longue durée représentaient plus de 10 % de l'ensemble de leurs prescriptions de ChC²⁶. Dans le cadre d'un autre sondage²⁰, bien que 44 % des fournisseurs de soins aient été d'avis que la suppression menstruelle constituait une bonne idée, seulement 22 % d'entre eux avaient en fait offert ce

service à leurs patientes. Tant les patientes que les fournisseurs de soins étaient d'avis que d'autres recherches s'avéraient requises pour examiner les risques à long terme et les effets indésirables de l'utilisation de ChC C/LD²⁰.

Déclarations

La contraception hormonale combinée continue ou de longue durée est utilisée couramment, selon divers degrés, à l'échelle mondiale. (III)

Lorsque l'on leur en offre le choix, bon nombre de femmes de tous les groupes d'âge affirment qu'elles envisageraient l'utilisation d'une contraception hormonale combinée continue ou de longue durée. (III)

Recommandation

2. Les fournisseurs de soins de santé devraient être conscients de l'option d'utiliser la contraception hormonale combinée en mode continu ou de longue durée et devraient envisager de l'offrir à leurs patientes pour respecter les préférences personnelles de celles-ci, à des fins contraceptives, ainsi que pour des raisons médicales. (III-A)

Ce qui est utilisé

Erica Weir, MD, MSc, FCFP

Les schémas continus et de longue durée de toute une gamme de CoC monophasiques et multiphasiques ont fait l'objet d'études^{6,13,27-40}. Le Tableau 2 dresse la liste des ECR conçus pour évaluer l'utilisation C/LD de la CHC et indique les posologies d'EE et de progestatif et les types de ChC utilisés. Les Tableaux 3 et 4 indiquent les CoC actuellement disponibles en vue d'une utilisation cyclique au Canada et les produits, disponibles aux États-Unis, spécialement conçus pour une utilisation C/LD, respectivement. Le Tableau 5 indique les produits actuellement disponibles au Canada aux fins de l'administration transdermique et vaginale de la CHC. Les études indiquent que les produits contraceptifs hormonaux utilisés dans le cadre de l'administration C/LD se

distinguent non pas par leur formulation, mais bien par la façon dont ils sont prescrits (c.-à-d. le nombre de jours consécutifs de prise d'hormones avant l'instauration d'un intervalle sans hormones [ISH]).

Le nombre de jours d'utilisation consécutifs a fait l'objet d'études. La plupart sont des multiples du cycle conventionnel de « 21 jours » (p. ex. 42, 63, 84, 126 jours), suivis d'un ISH conventionnel de sept jours^{13,27,28,30-33,39}. La plupart des études couvrent une année et procèdent au suivi de cohortes sélectionnées pour une ou deux années de plus. Quelques ECR ont évalué l'utilisation C/LD de la COC pendant 168 ou 336 jours consécutifs, sans ISH de sept jours^{6,34,38,40}. La durée de sept jours de l'ISH semble avoir été déterminée de façon arbitraire; qui plus est, certaines données indiquent que des ISH plus courts, comme de

Tableau 2 Essais comparatifs randomisés portant sur l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception orale combinée

Étude	Schéma CHC continu (C/LD)	Schéma cyclique 21/7 (C)	Taille de l'échantillon		Durée	Taux d'achèvement (%)	Dose d'EE	Dose et type de progestatif
			C/LD	C				
Cachrimanidou 1993 ³⁰	63/7	O	198	96	12 mois	58 (C/LD) 76 (C)	30 µg	150 µg DSG
Miller et Notter 2001 ³²	42/7	O	46	44	336 jours	63 (C/LD) 54,5 (C)	30 µg	300 µg Norgestrel
Anderson et Hait 2005 ³³	84/7	O	456	226	12 mois	59,4 (C/LD) 71,2 (C)	30 µg	150 µg LNG
Kwiecien et Edelman 2003 ³³	168	O	16	16	168 jours	87 (C/LD) 87 (C)	20 µg	100 µg LNG
Miller et Hugues 2003 ⁶	336	O	39	40	336 jours	82 (C/LD) 72 (C)	20 µg	100 µg LNG
Stewart et Kaunitz 2005 ⁷ (Timbre contraceptif)	84/7	O	158	81	84 jours	77,8 (C/LD) 84 (C)	20 µg	150 µg Norelgestromine
Miller et Hout 2005 ⁸ (Anneau vaginal contraceptif)	42/7	O	A 107	D 108	12 mois	A 72 (C/LD)	15 µg	120 µg Étonorgestrel
	84/7		B 105			B 62 (C/LD)		
	364		C 109			C 59 (C/LD) D 77 (C)		

(C) : Schéma cyclique; O : Oui.

Tableau 3 Contraceptifs oraux combinés disponibles au Canada

Phase	Produit	Œstrogènes	Progestatif	
Monophasique	Alesse	20 µg EE	0,10 mg LNG	
	Minestrin	20 µg EE	1,00 mg acétate de noréthindrone	
	Loestrin	30 µg EE	1,50 mg acétate de noréthindrone	
	Demulen	30 µg EE	2,00 mg diacétate d'éthinodiol	
	Marvelon	30 µg EE	0,15 mg DSG	
	Min-Ovral	30 µg EE	0,15 mg LNG	
	Ortho-Cept	30 µg EE	0,15 mg DSG	
	Yasmin	30 µg EE	3,00 mg drospirénone	
	Brevicon 0.5/35	35 µg EE	0,50 mg noréthindrone	
	Brevicon 1/35	35 µg EE	1,00 mg noréthindrone	
	Cyclen	35 µg EE	0,25 mg norgestimate	
	Ortho 1/35	35 µg EE	1,00 mg noréthindrone	
	Ortho 0.5/35	35 µg EE	0,50 mg noréthindrone	
	Diane-35	35 µg EE	2,0 mg acétate de cyprotérone	
	Lo-Femenol	30 µg EE	0,3 mg norgestrel	
	Ovral	50 µg EE	0,5 mg norgestrel	
	Ortho-Novum 1/50	50 µg mestranol	1,00 mg noréthindrone	
	Norinyl	50 µg mestranol	1,00 mg noréthindrone	
	Biphasique	Synphasic	35 µg EE	noréthindrone
				0,50 mg (12 comprimés) 1,00 mg (9 comprimés)
Triphasique	Tri-Cyclen-LO	25 µg EE	norgestimate	
			0,180 mg (7 comprimés)	
			0,215 mg (7 comprimés)	
			0,250 mg (7 comprimés)	
			DSG	
	Linessa	25 µg EE	0,100 mg (7 comprimés)	
			0,125 mg (7 comprimés)	
			0,150 mg (7 comprimés)	
			LNG	
			0,050 mg (6 comprimés)	
	Triquilar	30 µg EE (6 comprimés) 40 µg EE (5 comprimés) 30 µg EE (10 comprimés)	0,075 mg (5 comprimés)	
			0,125 mg (10 comprimés)	
			LNG	
	Triphasil	30 µg EE (6 comprimés) 40 µg EE (5 comprimés) 30 µg EE (10 comprimés)	0,05 mg (6 comprimés)	
			0,075 mg (5 comprimés)	
0,125 mg (10 comprimés)				
Ortho 7/7/7	35 µg EE	noréthindrone		
		0,50 mg (7 comprimés)		
		0,75 mg (7 comprimés)		
		1,00 mg (7 comprimés)		
Tri-Cyclen	35 µg	norgestimate		
		0,180 mg (7 comprimés)		
		0,215 mg (7 comprimés) 0,250 mg (7 comprimés)		

Tableau 4 Contraceptifs oraux combinés spécialement conçus pour les schémas continus ou de longue durée

Phase	Schéma	Produit	Œstrogènes	Progestatif
Monophasique	Utilisation de longue durée 84 jours ISH de 7 jours	*Seasonale	30 µg EE	0,15 mg LNG
Monophasique	Utilisation continue 365 jours	Anya	20 µg EE	0,090 mg LNG
Monophasique	Utilisation de longue durée 84 jours suivis de 7 jours de 10 µg d'EE (c.-à-d. sans ISH)	*Seasonique	30 µg EE 10 µg EE	0,15 mg LNG

* Non disponible au Canada

Tableau 5 Contraceptifs hormonaux administrés par voie transdermique ou vaginale disponibles au Canada

Voie	Phase	Produit	Œstrogènes	Progestatif
Dermique	Monophasique	Evra	0,6 mg EE (20 µg par jour)	6 mg norelgestromine (150 µg par jour)
Vaginale	Monophasique	NuvaRing	2,6 mg EE (15 µg par jour)	11,4 mg étonogestrel (120 µg par jour)

quatre jours, pourraient s'avérer acceptables³⁵, tout comme le fait de remplacer l'ISH par un intervalle sans progestatif et de maintenir l'administration d'une petite quantité d'œstrogènes⁴⁰.

Nous ne disposons que de données limitées sur l'utilisation de CoC triphasiques selon un schéma C/LD^{28,37}; de plus, aucun ECR ne s'est penché sur le sujet. Une étude de cohorte, menée en 1987 et comparant des CoC monophasiques et triphasiques administrés selon un schéma continu, s'est penchée sur le risque de métrorragie et/ou de microrragie chez les femmes, sur une seule période de 42 jours²⁸. Une analyse de dossiers rétrospective plus récente a décrit l'utilisation d'un CoC triphasique selon un schéma continu pendant une durée médiane de 237 jours (8 cycles) chez 43 femmes³⁷.

Différentes voies d'administration de la CHC selon un schéma C/LD ont également fait l'objet d'études. Un ECR a comparé un schéma continu faisant appel au timbre contraceptif (application hebdomadaire d'un timbre pendant 12 semaines, 1 semaine sans timbre) à un schéma cyclique faisant appel au timbre⁷. Dans le cadre d'un autre ECR, 429 femmes ont été affectées au hasard, pendant 365 jours, à l'un de quatre schémas d'administration faisant appel à l'anneau vaginal contraceptif : 3, 6, 12 ou 51 semaines d'utilisation continue suivies d'une semaine sans anneau⁸ (les résultats de ces études sont présentés plus loin).

Les données issues du terrain semblent indiquer que bon nombre de fournisseurs de soins de santé (particulièrement les obstétriciens-gynécologues et les professionnels de la planification familiale) répondent aux demandes de leurs

Conseil clinique

Tous les contraceptifs comptant moins de 50 µg d'EE actuellement disponibles (oraux [monophasiques ou multiphasiques], transdermiques, vaginaux) peuvent être utilisés selon un schéma continu.

Conseil clinique

La durée des schémas C/LD d'administration de contraceptifs hormonaux combinés devrait être déterminée en fonction des préférences de la patiente ou du fournisseur de soins.

Conseil clinique

La durée du schéma C/LD d'administration de contraceptifs hormonaux combinés peut être modifiée, en fonction de la présence d'effets indésirables.

patientes et ont intégré la CHC C/LD à leur pratique. En 2002, le sondage mené par la *American Association of Reproductive Health Professionals* et la *National Association of Nurse Practitioners in Women's Health*²⁴ a indiqué que le schéma le plus communément prescrit par leurs répondants était celui qui préconisait l'administration de pilules actives pendant 63 jours, le tout étant suivi d'un ISH de sept jours. Selon un sondage plus récent mené auprès de fournisseurs de soins de santé²⁵, le schéma le plus communément prescrit était celui qui préconisait l'administration de pilules actives pendant 84 jours, le tout étant suivi d'un ISH de sept jours.

De façon globale, la littérature laisse entendre que les ChC administrés par voie orale, transdermique et vaginale qui sont disponibles (y compris ceux ayant été, à l'origine, conçus en vue d'une utilisation cyclique) peuvent être et sont administrés selon toute une gamme de schémas C/LD. La littérature semble indiquer qu'aucun schéma donné ne peut se targuer d'être le plus efficace et que toute une série de schémas peuvent être administrés, selon les préférences de la patiente / du fournisseur.

Déclarations

Un certain nombre de contraceptifs hormonaux combinés actuellement disponibles, conçus à l'origine pour une utilisation cyclique, ont fait l'objet d'études faisant appel à une gamme de schémas continus ou de longue durée. (I)

Quelques produits contraceptifs hormonaux combinés spécialement conçus en vue d'une utilisation continue ou de longue durée ont fait l'objet d'études en fonction d'une série de schémas d'administration. (I)

Un certain nombre de médecins offrent actuellement des conseils à leurs patientes en ce qui a trait à la façon d'utiliser des contraceptifs hormonaux combinés selon des schémas continus ou de longue durée. (III)

Un certain nombre de femmes utilisent actuellement des contraceptifs hormonaux combinés selon des schémas continus ou de longue durée pour répondre, à leur gré, à leurs propres besoins. (III)

Efficacité et observance

Marie-Soleil Wagner, MD, MSc, FRCSC

Il est possible que l'interprétation des études sur l'efficacité des schémas ChC C/LD et leur observance soit limitée par quelques facteurs : l'utilisation de différents schémas (voie d'administration, dose, type de progestatifs et durée), la faible envergure des échantillons et le caractère non optimal des taux d'achèvement.

EFFICACITÉ

Utilisation continue ou de longue durée de contraceptifs oraux combinés

Dans le cadre d'ECR ayant comparé l'administration de CoC C/LD à l'administration de CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours, les taux de grossesse se sont avérés semblables^{6,30,32-34}, à l'exception d'une seule étude⁴¹. Dans le cadre de cette étude, pendant laquelle les deux schémas d'administration faisaient appel à la voie intravaginale, quatre grossesses ont été signalées, toutes dans le groupe « schéma selon un cycle de 28 jours » (RC, 0,1; IC à 95 %, 0,0-1,0)^{9,41}. L'analyse de dossiers rétrospective portant sur les schémas continus de CoC triphasique n'a signalé aucune grossesse³⁷.

Bon nombre de cliniciens estiment que les schémas CoC C/LD présentent le potentiel d'accroître l'efficacité de la contraception. Cette opinion est en partie soutenue par des études démontrant que la diminution de la durée de l'ISH ou que l'ajout d'œstrogènes pendant cette période permet une meilleure suppression de l'ovulation, ce qui accentue la nature « indulgente » de ce schéma⁴²⁻⁴⁵. Il a également été démontré que l'ovulation était plus efficacement supprimée au moyen d'une administration continue de CoC qu'au moyen d'une administration de CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours^{4,46,47}. Un ECR récent a comparé le développement folliculaire et endométrial constaté au cours d'une administration continue de CoC pendant 84 jours à celui qui est constaté au cours d'une administration de CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours⁴⁶. Au sein du groupe « CoC continu », un nombre statistiquement moindre de follicules ovariens se sont développés et aucune apparition de follicules dominants n'a été constatée. L'épaisseur endométriale était semblable dans les deux groupes.

Utilisation continue ou de longue durée du timbre contraceptif et de l'anneau vaginal

Un ECR a comparé un schéma continu faisant appel au timbre à un schéma d'administration selon un cycle conventionnel de 28 jours. La seule grossesse signalée est survenue dans le groupe « schéma continu »⁷. Un ECR a comparé l'utilisation de trois schémas C/LD faisant appel à l'anneau (schémas de 49, de 91 et de 364 jours) à un schéma d'administration selon un cycle conventionnel de 28 jours⁸. Une grossesse a été signalée; elle est survenue dans le cadre du schéma de 91 jours (la patiente avait perdu son anneau vaginal et ne l'avait pas remarqué).

Les études sur l'effet du timbre contraceptif ou de l'anneau vaginal sur la suppression folliculaire n'ont été menées qu'en fonction des schémas conventionnels de 28 jours. Une étude a indiqué que l'utilisation d'un timbre contraceptif supprimait le développement folliculaire plus efficacement que l'administration de CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours, et ce, même à la suite de la mise en œuvre d'une posologie erronée⁴⁸. Une autre étude a indiqué que l'anneau vaginal était efficace, en matière de suppression de l'ovulation, jusqu'à cinq semaines à la suite de son insertion⁴⁹.

OBSERVANCE

Utilisation continue ou de longue durée de contraceptifs oraux combinés

Des grossesses non voulues surviennent souvent à la suite d'une utilisation non conforme des CoC^{50,51}. Dans le cadre d'une étude de cohorte sur l'observance des CoC⁵², 22,5 % des femmes ont signalé avoir oublié de prendre au moins une pilule au cours d'un cycle, et 42 % de ces omissions sont survenues au début d'un nouveau cycle. Renforçant ainsi l'attitude positive des médecins envers les schémas CoC C/LD, cette étude de cohorte⁵² a également indiqué que les omissions de pilule étaient moins nombreuses dans le cas des schémas CoC C/LD que dans celui des schémas CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours. En éliminant la nécessité d'établir une transition entre les emballages de pilules, les schémas CoC C/LD pourraient s'avérer plus faciles à respecter et offrir une efficacité accrue^{53,54}. Cependant, dans le cadre de trois ECR portant sur les schémas CoC

C/LD^{6,32,33}, aucune différence statistique en matière d'observance n'a été constatée entre les schémas CoC C/LD et les schémas de 28 jours, et ce, bien que la définition du concept d'observance ait varié d'une étude à l'autre⁹.

Le manque d'observance est également lié au taux d'abandon. Dans le cadre d'ECR comparant des schémas continus de CoC à des schémas conventionnels de CoC de 28 jours, les taux d'achèvement variaient de 59,4 % à 87 %, dans le cas des schémas COC C/LD, et de 54,5 % à 87 %, dans le cas des schémas CoC de 28 jours^{6,30,32-34}. Dans le cadre d'un ECR³³, le taux global d'abandon était considérablement moindre dans le cas du schéma de 28 jours (28,8 %) que dans celui du schéma continu de CoC (40,6 %)⁹. Pour le reste, aucune différence statistique n'a été constatée en matière de taux global d'abandon entre les schémas CoC C/LD et les schémas de 28 jours⁹. La plupart des motifs d'abandon étaient associés aux effets indésirables, principalement les saignements irréguliers et/ou la microrragie.

Utilisation continue ou de longue durée du timbre contraceptif et de l'anneau vaginal

Les taux de persévérance signalés dans l'ECR sur le timbre de contraceptif⁷ étaient de 79 %, dans le cas du schéma de longue durée faisant appel au timbre, et de 85 %, dans celui du schéma de 28 jours faisant appel au timbre.

Conseil clinique

Chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée, le manque fréquent d'observance peut mener à un taux accru d'échec. L'utilisation d'une contraception hormonale combinée C/LD peut s'avérer plus « indulgente » envers l'oubli de comprimés hormonaux combinés, et ce, en raison de l'absence d'un ISH cyclique.

Dans le cadre de l'ECR comparant divers schémas faisant appel à l'anneau vaginal contraceptif⁸, le taux de persévérance associé au schéma de 91 jours était semblable à celui qui était associé au schéma de 364 jours; de plus, ces deux taux étaient considérablement moindres que ceux qui étaient associés aux schémas de 49 et de 28 jours. La principale différence en matière de taux de persévérance entre ces schémas était associée à un pourcentage accru de saignements irréguliers et de microrragie au sein des groupes présentant les taux d'abandon les plus élevés.

Déclaration

Les schémas continus de contraception hormonale combinée sont aussi efficaces que les schémas cycliques en matière de prévention de la grossesse. (I)

Effets indésirables

Sari Kives, MD, FRCSC

Marie-Soleil Wagner, MD, MSc, FRCSC

SAIGNEMENTS ET MICRORRAGIE

Tous les schémas cycliques de ChC sont associés à des épisodes de saignements non prévus et/ou de microrragie, qui habituellement s'amenuisent ou se résorbent en présence d'une utilisation persistante. Cela est également le cas pour ce qui est de la CHC C/LD. Une analyse systématique de la littérature a permis d'identifier sept ECR (Tableau 2) ayant comparé les profils de saignements (ceux-ci constituaient leur principal critère d'évaluation) chez les utilisatrices de ChC en modes cyclique et continu. Cependant, ces études présentaient des différences en matière de durée de cycle, de type de ChC (dose de progestatif et d'œstrogènes), de voie d'administration (c.-à-d. pilule, timbre ou anneau) et d'analyse des saignements. Toutes les études ont défini la « microrragie » comme étant tout écoulement sanguin vaginal ne nécessitant pas une protection sanitaire et les « saignements seulement » comme étant tout écoulement sanguin vaginal nécessitant une protection sanitaire. De plus, les saignements et/ou la microrragie peuvent survenir en tout temps, y compris pendant l'ISH.

Utilisation continue ou de longue durée de contraceptifs oraux combinés

Jours « saignements seulement »

Les taux de jours « saignements seulement » étaient régulièrement réduits pour tous les schémas continus de CoC. Le nombre moyen de jours « saignements seulement » était considérablement moindre au sein des groupes CoC C/LD, par comparaison avec les groupes cycliques (6,4 jours, par comparaison avec 10,9 jours, sur un cycle de 84 jours³² et 18,4 jours, par comparaison avec 33,8 jours, sur un cycle de 168 jours³⁴). Dans le cadre de deux études supplémentaires, le nombre médian de jours « saignements seulement » était également considérablement moindre dans le cas des schémas CoC C/LD, par comparaison avec les schémas cycliques⁹ (16 jours, par comparaison avec 40 jours, sur une période de référence de 364 jours³³ et 3 jours, par comparaison avec 10 jours, sur une période de

référence couvrant les 84 premiers jours⁶). Cette baisse significative sur le plan statistique du nombre de jours « saignements seulement » a persisté tout au long des périodes d'étude et allait souvent en décroissant avec le temps^{6,32}. Les taux d'aménorrhée ont également connu une hausse dans le cas des schémas CoC C/LD^{6,33}.

Puisqu'ils réduisent ou éliminent la semaine d'hémorragie de privation, les schémas CoC C/LD ont été associés à une baisse du nombre de jours « saignements seulement » et à une hausse des taux d'aménorrhée, et ce, peu importe le type de CoC ou le schéma CoC C/LD choisi.

Jours « saignements et microrragie »

Aucune étude n'est parvenue à démontrer quelque différence significative que ce soit en matière de nombre moyen ou médian de jours « microrragie » ou de jours « saignements et/ou microrragie » entre les schémas C/LD et cyclique. Le nombre moyen de jours « microrragie » était semblable pour les deux schémas sur une période de référence de 84 jours (49 jours = $3,7 \pm 3,6$ et 28 jours = $4,8 \pm 3,8$)³² et le nombre moyen de jours « saignements et/ou microrragie » était également semblable pour les deux schémas sur une période de référence de 168 jours (C/LD = $25,9 \pm 29,2$ et 28 jours = $34,9 \pm 16,9$)³⁴. Le nombre moyen de jours « saignements et/ou microrragie » est demeuré approximativement le même tout au long des périodes d'étude couvertes par ces études^{32,34}. Dans le cadre de deux études supplémentaires, le nombre médian de jours « saignements et/ou microrragie » s'est également avéré semblable pour les schémas continu et cyclique de CoC : neuf jours, par comparaison avec six jours, sur un cycle de 84 jours, pour ce qui est des jours « microrragie »⁶, et 35 jours, par comparaison avec 53 jours, sur une période de référence de 364 jours, pour ce qui est des jours « saignements et/ou microrragie »³³. Dans le cadre de ces études, le nombre de jours « saignements et/ou microrragie » a connu une baisse à chaque cycle successif^{6,33}. La microrragie s'est initialement accrue (de façon toutefois non significative) dans le cas du schéma CoC C/LD, mais cet effet s'est graduellement atténué avec le temps^{6,33}.

Cachrimanidou et coll. ont également constaté que les saignements non prévus et/ou la microrragie étaient considérablement plus fréquents dans le cas des schémas de longue durée que dans celui des schémas cycliques et qu'ils s'atténuaient avec le temps³⁰.

Les taux de saignement et de microrragie apparaissent semblables pour les schémas continu et cyclique. Les schémas C/LD ne semblaient pas aggraver cet effet indésirable courant des CoC.

Utilisation continue ou de longue durée du timbre contraceptif et de l'anneau vaginal

Jours « saignements seulement »

Un schéma de longue durée faisant appel au timbre a entraîné un nombre médian considérablement moindre de jours « saignements » que celui qu'a entraîné le schéma cyclique faisant appel au timbre (6 jours, par comparaison avec 14 jours) sur une période de 84 jours⁷. Les taux d'aménorrhée se sont également avérés supérieurs (12 %, par comparaison avec 1 %) dans le cas du schéma de longue durée faisant appel au timbre⁷. Le nombre médian de jours « saignements seulement » variait de 0 à 4 jours pour divers schémas de longue durée faisant appel à l'anneau, par comparaison avec 7,5 jours pour le schéma de 28 jours faisant appel à l'anneau, sur une période d'étude couvrant les 91 premiers jours^{7,8}. Cette baisse du nombre médian de jours « saignements seulement » a persisté tout au long de l'étude d'un an, et ce, pour les trois schémas de longue durée faisant appel à l'anneau⁸.

Jours « saignements et/ou microrragie »

Le schéma C/LD faisant appel au timbre n'a été associé à aucune différence significative en ce qui a trait au nombre médian de jours « saignements et/ou microrragie », par comparaison avec le groupe cyclique (14 jours, par comparaison avec 16 jours) sur un cycle de 84 jours⁷. Par comparaison avec le schéma standard de 28 jours faisant appel à l'anneau, le schéma de longue durée de 49 jours faisant appel à l'anneau a été associé à une baisse moyenne de 2 % du nombre de jours « saignements et/ou microrragie », tandis que les schémas de longue durée faisant appel à l'anneau de 91 jours et de 364 jours ont entraîné une hausse du nombre de jours « saignements et/ou microrragie » de 3,5 % et de 7,1 %⁸. Le nombre de femmes abandonnant l'anneau en raison d'une microrragie et/ou de saignements inacceptables était plus important lorsqu'elles avaient recours à des schémas de longue durée que lorsqu'elles avaient recours à un schéma cyclique conventionnel⁸.

Les taux de saignement et/ou de microrragie apparaissent semblables pour les schémas C/LD et cyclique faisant appel au timbre. Les taux de saignement et/ou de microrragie

connaissent une légère hausse lorsque l'anneau est utilisé dans le cadre de schémas C/LD de 91 jours et de 364 jours, par comparaison avec les schémas de 28 jours ou de 49 jours⁸. Il a été démontré que le schéma de 28 jours faisant appel à l'anneau entraînait considérablement moins de saignements irréguliers que les CoC cycliques^{55,56}. De futures études pourraient s'affairer à comparer l'utilisation C/LD de l'anneau ou du timbre à celle de la COC.

Prise en charge des saignements et/ou de la microrragie associés aux schémas continus ou de longue durée

Peu importe le schéma de CHC utilisé, la présence de saignements et/ou de microrragie au cours des trois premiers mois est extrêmement courante. Lorsque les saignements et/ou la microrragie persistent, les autres causes possibles de saignement devraient être écartées (grossesse, non-observance, infection cervicale, tabagisme, malabsorption et utilisation concomitante de médicaments); de plus, un questionnaire exhaustif sur l'observance quotidienne pourrait être mis en œuvre⁴. Lorsque les saignements et/ou la microrragie persistent toujours, à la suite d'un minimum de 21 jours d'utilisation de ChC, les femmes pourraient envisager une brève pause d'au plus trois à sept jours. Un ECR de faible envergure mené auprès d'utilisatrices de CoC selon un schéma de longue durée a démontré une plus grande amélioration de la situation, en ce qui a trait aux saignements et/ou à la microrragie, chez les femmes à qui l'on a demandé de respecter un ISH de trois jours que chez celles ne s'étant pas soumises à un tel ISH (29/30, par comparaison avec 17/33 sans saignements et/ou microrragie persistants)³⁶. La prise de deux comprimés à la fois en vue de résorber les épisodes de saignement et/ou de microrragie n'est pas conseillée, puisque cette pratique maintient le même rapport EE/progestatif et peut, en fait, intensifier cet effet indésirable. Les suggestions mentionnées dans le Consensus canadien sur la contraception pour la résorption des saignements et/ou de la microrragie dans le cadre d'une utilisation cyclique de la CHC peuvent également être mises en œuvre⁴.

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

La nausée, le vomissement, la métrorragie et la microrragie, les maux de tête, le ballonnement ou l'enflure et la sensibilité mammaire sont des effets indésirables couramment signalés dans le cadre de l'utilisation de CoC^{55,57,58}. Les comparaisons des schémas ChC C/LD aux schémas conventionnels de 28 jours en ce qui a trait aux effets indésirables comptent de nombreuses limitations. L'évaluation des effets indésirables n'est pas uniforme d'une étude à l'autre; de plus, ce ne sont pas tous les mêmes

effets indésirables qui sont signalés dans toutes les études. Les résultats sont hétérogènes d'une étude à l'autre et certaines études font état de données sur les événements indésirables plutôt que sur les effets indésirables en soi, sans comparaison statistique. Puisque les effets indésirables font souvent office de critères d'évaluation secondaires, les estimations de leur ampleur ne sont également pas souvent signalées.

Utilisation continue ou de longue durée de contraceptifs oraux combinés

Maux de tête

Dans le cadre d'un ECR portant sur une COC de 30 µg d'EE et de 150 µg de DSG administrée selon un schéma C/LD de 63 jours, par comparaison avec un schéma conventionnel de 28 jours, la fréquence des maux de tête s'est avérée considérablement moindre dans le cas du schéma de longue durée³⁰. Un autre ECR portant sur un CoC de 30 µg d'EE et de 300 µg de norgestrel administré selon un schéma C/LD de 49 jours, par comparaison avec un schéma conventionnel de 28 jours, a constaté un nombre considérablement moindre de maux de tête graves au sein du groupe « schéma C/LD »³². Deux autres ECR ont signalé un nombre moindre de maux de tête dans le cas du schéma CoC C/LD, mais aucune comparaison statistique n'était disponible^{6,33}. Un ECR portant sur un CoC de 20 µg d'EE et de 100 µg de LNG administré selon un schéma C/LD de 168 jours, par comparaison avec un schéma conventionnel de 28 jours, n'a signalé aucune différence significative en matière de fréquence des maux de tête entre les groupes³³.

Effets indésirables divers

Dans le cadre d'un ECR portant sur un CoC de 20 µg d'EE et de 100 µg de LNG administré selon un schéma continu de 168 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours, la fréquence du ballonnement et des douleurs menstruelles s'est avérée considérablement moindre dans le cas du schéma continu; cependant, aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes en matière de sensibilité mammaire, de nausée, de dépression et de symptômes du SPM³³. Un autre ECR portant sur un CoC de 20 µg d'EE et de 100 µg LNG selon un schéma continu de 336 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours, a signalé que la douleur abdominale survenant au moins une fois par mois était considérablement moins courante / moins couramment signalée au sein du groupe « continu » (26 %) qu'au sein du groupe « cyclique » (72 %) ⁶. Bien que cette étude n'ait révélé aucune différence en matière de sensibilité mammaire et de nausée, elle a toutefois constaté un nombre moindre de modifications de l'humeur au sein du groupe « C/LD ». Dans le cadre d'un troisième ECR portant sur un

CoC de 30 µg d'EE et de 300 µg de norgestrel selon un schéma C/LD de 49 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours, les femmes du groupe « C/LD » ont signalé un nombre considérablement moindre de démangeaisons génitales graves³². Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été constatée entre les groupes en matière de sensibilité mammaire, de crampes et de fatigue³². Un autre ECR portant sur un CoC de 30 µg d'EE et de 150 µg de DSG selon un schéma C/LD de 63 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours, n'a signalé aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes pour ce qui est de symptômes tels que la nervosité, la nausée, l'étourdissement et la dépression³⁰. Enfin, une étude observationnelle portant sur un CoC de 30 µg d'EE et de 3 mg de drospérinone selon un schéma C/LD de 42 à 126 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours, a démontré que le schéma C/LD entraînait une atténuation significative de la dysménorrhée, du gonflement des extrémités et de la sensibilité mammaire⁵⁹. Les deux schémas entraînaient une atténuation des problèmes cutanés et du ballonnement⁵⁹.

Modifications pondérales

Dans le cadre d'un ECR comparant l'administration vaginale d'un CoC de 50 µg d'EE et de 250 µg de LNG selon un schéma continu d'un an à celle menée selon un schéma de 28 jours⁴¹, le gain pondéral s'est avéré considérablement moindre dans le cas du schéma continu (0,4 kg, par comparaison avec 1,2 kg). Aucune différence pondérale significative n'a été signalée par d'autres ECR entre les schémas CoC C/LD et le schéma conventionnel de 28 jours^{6,30,32,33}, ce qui concorde avec les résultats de l'analyse Cochrane, lesquels n'indiquent aucune association entre l'utilisation de CoC et le poids⁶⁰. Dans le cadre d'une étude, les deux schémas (cyclique et C/LD) entraînaient une baisse du poids corporel⁵⁹.

Utilisation continue ou de longue durée du timbre contraceptif et de l'anneau vaginal

La seule étude disponible comparant un schéma C/LD faisant appel au timbre à un schéma conventionnel de 28 jours faisant appel au timbre consiste en un ECR conçu pour évaluer les profils de saignement⁷ et la fréquence des maux de tête⁶¹. Un nombre légèrement plus élevé d'événements indésirables (tels que l'inconfort mammaire, la nausée, la vaginite et la labilité émotionnelle) a été constaté dans le cas du schéma C/LD faisant appel au timbre; cependant, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été constatée entre les deux schémas⁷. Le nombre moyen de jours « maux de tête » a essentiellement doublé pour les deux schémas au cours des semaines sans timbre, par comparaison avec les semaines avec timbre.

Pour les deux schémas, le taux de maux de tête au cours des semaines avec timbre a connu une baisse considérable pendant les 16 semaines de l'étude⁶¹.

L'ECR qui a comparé trois schémas C/LD faisant appel à l'anneau vaginal à un schéma conventionnel de 28 jours faisant appel à l'anneau a signalé que la fréquence de la sensibilité mammaire, des modifications pondérales, des maux de tête et des modifications de l'humeur était semblable d'un groupe à l'autre⁸. Les plaintes de nature mammaire étaient plus fréquentes dans le cas du schéma de 364 jours que dans celui du schéma de 28 jours (aucune comparaison statistique disponible)⁸.

Déclarations

Un schéma contraceptif hormonal combiné continu ou de longue durée entraînera un nombre total moindre de jours de saignement, par comparaison avec un schéma cyclique. (I)

La fréquence des saignements non prévus et/ou de la microrragie associée à un schéma contraceptif hormonal combiné continu ou de longue durée est semblable à celle qui est associée à un schéma cyclique (I) et connaît, dans le cas des deux schémas, une baisse avec le temps. (II-2)

Certains essais portant sur les schémas contraceptifs hormonaux combinés continus ou de longue durée ont obtenu des résultats indiquant une fréquence moindre d'effets indésirables (tels que les maux de tête, la démangeaison génitale, le ballonnement et les douleurs menstruelles), par comparaison avec le schéma cyclique; toutefois, certains autres essais n'ont constaté aucune différence. (I)

Recommandation

3. Les femmes ayant recours à des schémas contraceptifs hormonaux combinés continus ou de longue durée devraient bénéficier de services de counseling au sujet des différents profils de saignement possibles. (I-A)

Conseil clinique

Le profil d'effets indésirables des schémas ChC C/LD n'est pas pire que celui des schémas cycliques; en fait, il peut même s'avérer meilleur.

Conseil clinique

Lorsque les saignements irréguliers et/ou la microrragie persistent dans le cas de l'utilisation de quelque schéma ChC C/LD que ce soit, cherchez à écarter la possibilité d'une grossesse, d'une non-observance, d'une infection cervicale, du tabagisme, d'une malabsorption et d'une utilisation concomitante de médicaments.

Conseil clinique

Les femmes seront plus susceptibles d'accepter la persistance de leurs saignements irréguliers et/ou de leur microrragie si elles sont avisées de cette possibilité avant la mise en œuvre de la CHC C/LD. Un ISH de trois jours devrait être envisagé.

À la suite d'un ISH de trois jours, lorsque la patiente utilise des CoC, elle doit prendre la pilule suivante de son emballage; lorsque la patiente utilise le timbre ou l'anneau, elle doit avoir recours à un nouveau timbre ou à un nouvel anneau.

Utilisation médicale / n'étant pas de nature contraceptive

Richard Boroditsky, MD, FRCSC

Mathieu Leboeuf, MD, FRCSC

Ce chapitre traite des situations médicales dans le cadre desquelles la suppression menstruelle ou le report des règles pourrait s'avérer bénéfique. Il existe trois raisons, à part la contraception, d'avoir recours à la CHC C/LD : la suppression des symptômes associés au cycle menstruel et des symptômes de la privation d'hormones, la suppression des symptômes vasomoteurs se manifestant pendant l'ISH au cours de la périménopause et l'échec du schéma cyclique de CHC pour la prise en charge de pathologies telles que l'endométriose, les saignements utérins anormaux associés aux fibromes ou les diathèses hémorragiques.

ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose peut être à l'origine de douleurs pelviennes chroniques, de la dysménorrhée, de la dyspareunie et de l'infertilité. La croissance des lésions endométriotiques est œstrogénodépendante et la suppression de la production de stéroïdes ovariens peut mener à la régression de ces lésions⁶². La suppression de la synthèse d'œstrogènes ovariens que permet la CHC peut atténuer l'effet œstrogénique local. De plus, l'EE compte une activité œstrogénique et proliférative moins importante que celle de l'œstradiol⁶³. Un ECR a indiqué une baisse significative des scores de dysménorrhée, de dyspareunie profonde et de douleurs pelviennes non menstruelles à la suite de six mois de COC C/LD (EE 20 µg et DSG 150 µg), par comparaison avec l'acétate de cyprotérone, chez les femmes présentant une endométriose dont la présence a été vérifiée par chirurgie⁶⁴. Une étude de cohorte prospective a également indiqué que la COC C/LD entraînait une atténuation significative de la dysménorrhée chez les femmes présentant une endométriose dont la présence a été vérifiée par chirurgie et n'ayant pas réagi à l'utilisation cyclique d'une COC (EE 20 µg et DSG 150 µg, dans les deux cas)⁶⁵. L'efficacité à long terme de la CHC, en ce qui a trait au soulagement de la douleur pelvienne chez les patientes présentant une endométriose, n'a pas été évaluée.

SAIGNEMENTS UTÉRINS ANORMAUX

La directive clinique de la SOGC sur la prise en charge des saignements utérins anormaux définit le terme « saignements utérins anormaux » comme la présence de modifications de la fréquence des règles, de la durée du flux ou de l'importance de la perte sanguine⁶⁶. La ménomérorragie (MM) est définie par la même directive clinique comme le diagnostic d'exclusion en l'absence de pathologie pelvienne ou de cause médicale sous-jacente⁶⁶. La ménomérorragie est habituellement caractérisée par un flux abondant et prolongé, avec ou sans mérorragie. Elle peut survenir avec ou sans ovulation.

L'utilisation cyclique de la CHC constitue un traitement efficace contre la MM^{67,68}. Puisque le nombre total de jours « saignements » se trouve réduit lorsque des schémas CoC C/LD sont utilisés (comme nous l'avons mentionné au chapitre 6), il est possible que les patientes présentant une MM tirent avantage de la suppression menstruelle que causent ces schémas, lorsque la prise en charge de la MM a échoué ou lorsque la patiente souhaite avoir recours aux schémas en question. Cependant, aucune étude ne s'est particulièrement penchée sur l'utilisation de la CHC C/LD pour la prise en charge de la MM.

Chez les femmes présentant des léiomyomes symptomatiques, un traitement de 12 mois à la COC a entraîné une diminution de la durée du flux menstruel et une hausse de l'hématocrite en réduisant le flux de sang utérin et en supprimant l'endomètre⁶⁹. Aucun accroissement de la taille utérine n'a été constaté dans le cadre de cette étude. On a également constaté que les utilisatrices actuelles de COC couraient des risques moindres de connaître des léiomyomes utérins (présence confirmée par échographie ou hystéroscopie)⁷⁰. Toutefois, aucune étude ne s'est penchée sur l'utilisation de la CHC C/LD chez les femmes présentant des léiomyomes symptomatiques.

DIATHÈSES HÉMORRAGIQUES

Les femmes présentant des diathèses hémorragiques (telles que l'afibrinogénémie, le déficit en facteur XII, la maladie de von Willebrand ou le déficit en facteur IX) pourraient tirer avantage de la CHC C/LD, puisque celle-ci prévient les règles abondantes et prolongées, ainsi que l'hémorragie de privation. Cependant, les seules données disponibles proviennent d'exposés de cas. Par exemple, chez une jeune femme présentant une afibrinogénémie, les règles prolongées et excessives ont été jugulées par la mise en œuvre d'une CoC continue contenant 30 µg d'EE et 150 µg de LNG⁷¹. La directive clinique de la SOGC sur la prise en charge gynécologique et obstétricale des femmes présentant une coagulopathie héréditaire suggère d'envisager le recours à la CHC C/LD chez les femmes présentant une anémie et chez celles qui connaissent une provocation hémodynamique au moment des règles⁷².

SYMPTÔMES DE LA PRIVATION D'HORMONES

Les symptômes de la privation d'hormones (tels que la nausée, le vomissement, la sensibilité mammaire, le ballonnement, l'enflure, les maux de tête, les saignements non prévus et la microrragie, et les modifications de l'humeur) peuvent affecter jusqu'à 70 % des femmes au cours de l'ISH pendant la prise d'une COC cyclique⁵⁷. Dans le cadre d'une étude rétrospective menée pour évaluer l'acceptabilité d'un ISH réduit (3–4 jours, plutôt que les sept jours habituels), 82 % des sujets ont signalé une amélioration de leur qualité de vie, attribuable en grande partie à une atténuation de leurs symptômes associés aux règles³⁵. De surcroît, l'administration continue d'une COC pendant de 6 à 12 semaines, suivies d'un ISH de sept jours, a entraîné une baisse de 74 % des symptômes de privation d'hormones que connaissaient les femmes prenant déjà une COC⁷³.

La baisse des taux d'œstrogènes immédiatement avant et pendant les règles spontanées peut mener, chez les femmes sensibles, à des migraines menstruelles attribuables à un effet de privation d'œstrogènes s'exerçant sur le système vasculaire cérébral^{74,75}. Un groupe restreint de femmes courant des risques élevés peuvent également avoir tendance à connaître une exacerbation des crises, de l'asthme et même des spasmes coronaires tout juste avant ou pendant les règles^{76–78}. Les crises de migraine survenant au cours de l'ISH chez les femmes faisant appel à des schémas cycliques de CoC peuvent être aggravées par un déclin des taux d'EE⁷⁹. Une étude prospective unicentrique ouverte a constaté qu'au cours des 28 premiers jours d'un schéma de longue durée, sans placebo, faisant appel à des contraceptifs oraux, les scores quotidiens de maux de tête connaissaient une baisse, par comparaison avec ceux du cycle « 21 jours de

substance active / sept jours de placebo » précédent⁸⁰. La différence quotidienne a persisté tout au long du reste du schéma de 168 jours et a connu une baisse significative au sein du groupe présentant des scores totaux supérieurs en ce qui a trait aux maux de tête⁸⁰. Un plus grand nombre d'études s'avèrent requises pour confirmer l'efficacité de la contraception hormonale combinée C/LD pour ce qui est de ces troubles.

TROUBLE DYSPHORIQUE PRÉMENSTRUEL

Aucun ECR ne s'est penché sur l'utilisation des ChC C/LD pour la prise en charge du trouble dysphorique prémenstruel. Une étude prospective comparative a évalué l'incidence et la gravité du TDP chez les femmes ayant recours à un schéma continu de CoC de 168 jours, par comparaison avec un schéma de 28 jours⁸¹: le schéma continu a mené à une atténuation significative des symptômes prémenstruels, par comparaison avec le schéma cyclique. Les femmes présentant un TDP ont également connu une atténuation significative de leurs symptômes en utilisant des CoC composés de 20 µg d'EE et de 3 mg de drospérinone administrés pendant 24 jours, le tout étant suivi d'un ISH de quatre jours⁸². Par contre, une étude de cohorte prospective a démontré que l'administration cyclique conventionnelle d'une COC (accompagnée d'un ISH de sept jours) n'entraînait une atténuation du TDP que dans une faible mesure⁸³.

PÉRIMÉNOPAUSE

La transition périménopausique est caractérisée par la fluctuation des taux d'hormones, l'irrégularité des cycles menstruels et l'apparition de symptômes (tels que les bouffées de chaleur et l'insomnie) dont le nombre et la gravité peuvent connaître une hausse au fur et à mesure de l'approche de la ménopause. Les profils de saignement irréguliers et les symptômes vasomoteurs peuvent tous deux être bien maîtrisés au moyen de la CHC. Il est possible que les schémas habituels cycliques et continus d'hormonothérapie substitutive combinée ne parviennent pas à supprimer l'ovulation ni à résorber les saignements utérins anormaux lorsque l'ovulation se poursuit chez la patiente. La CHC s'avère plus utile dans une telle situation et peut être efficace pour le soulagement des symptômes ménopausiques. Une étude portant sur un CoC composé de 20 µg d'EE a démontré que celui-ci permettait une contraception efficace, atténuait l'irrégularité du cycle menstruel, réduisait les saignements et soulageait les symptômes ménopausiques⁸⁴. Les femmes périménopausées qui prennent un CoC peuvent connaître un retour des symptômes au cours de l'ISH; la mise en œuvre, pendant cet intervalle, d'une supplémentation en œstrogènes à faible

dose peut s'avérer bénéfique. Il est également possible que les CoC pris de façon continue entraînent un certain nombre des avantages susmentionnés⁸⁵, ainsi qu'une atténuation des symptômes ménopausiques. Il est important de mentionner qu'au fur et à mesure du vieillissement, la volonté d'éviter les règles régulières connaît une hausse; jusqu'aux deux tiers des femmes de plus de 50 ans ne veulent plus connaître de règles¹⁹. Les saignements utérins anormaux, lesquels surviennent fréquemment au cours de la périménopause, peuvent alors être atténués ou prévenus en ayant recours à la CHC C/LD, une fois que la présence possible d'une pathologie intra-utérine et endométriale a été écartée. Bon nombre d'interventions thérapeutiques (telles que l'ablation hystéroscopique ou globale de l'endomètre et l'hystérectomie) pourraient être évitées.

Déclarations

Chez les femmes présentant une endométriose dont la présence a été vérifiée par chirurgie, il a été démontré que l'administration continue ou de longue durée de contraceptifs hormonaux combinés pendant six mois s'avérait efficace pour la diminution de la fréquence et de l'intensité de la dysménorrhée, de la dyspareunie profonde et de la douleur pelvienne non menstruelle pendant cette période. (I)

Bon nombre de femmes présentant des saignements utérins anormaux (dont les saignements associés aux fibromes utérins, pourraient tirer avantage d'une suppression menstruelle au moyen de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (III)

Conseil clinique

Pour les femmes en transition périménopausique chez lesquelles l'ovulation pourrait se poursuivre, la CHC C/LD s'avère meilleure que l'hormonothérapie substitutive pour la maîtrise des symptômes vasomoteurs et des saignements problématiques.

Les femmes présentant des diathèses hémorragiques pourraient envisager l'administration continue ou de longue durée de contraceptifs hormonaux combinés afin d'obtenir une atténuation de leur hémorragie de privation mensuelle. (III)

Les femmes qui connaissent des symptômes de privation hormonale (tels que la nausée, le vomissement, la sensibilité mammaire, le ballonnement, l'enflure et les modifications de l'humeur au cours de l'intervalle sans hormones s'inscrivant dans le cadre de leur utilisation cyclique de contraceptifs hormonaux combinés) pourraient tirer avantage de la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (II-2)

Il est possible que la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée atténue la migraine menstruelle et les maux de tête. (III)

Les femmes en périménopause qui présentent des symptômes vasomoteurs et des saignements problématiques pourraient tirer avantage de la mise en œuvre de schémas continus ou de longue durée, plutôt que cycliques, de contraception hormonale combinée, en raison de l'élimination de l'intervalle sans hormones. (III)

Sécurité des patientes

Robert Reid, MD, FRCSC

Le lancement récent de « nouveaux » schémas ChC/LD sur le marché nord-américain a fait en sorte que cette approche s'est trouvée sous la loupe du public profane, des groupes d'intérêts, des médias et des organismes de réglementation gouvernementaux, et que des discussions ont été entamées au sujet de la sagesse et de l'innocuité de la suppression menstruelle⁸⁶. Avant de procéder à la révision des données propres à l'innocuité, il est important de comprendre la façon dont les organismes de réglementation fédéraux déterminent si un nouveau médicament ou un nouveau schéma posologique est assez sûr pour en permettre l'entrée sur le marché.

Habituellement, une société souhaitant lancer un nouveau médicament mène des recherches sur ce dernier et ses effets en plusieurs phases : Phase 1 : pharmacologie et toxicologie; phase 2 : efficacité et innocuité chez un faible nombre de sujets; phase 3 : essais cliniques à pleine échelle afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité auprès de populations particulières. L'idée d'utiliser un produit existant pour une nouvelle indication naît souvent dans le cadre d'essais cliniques menés à l'initiative des chercheurs, lorsqu'il semble qu'une nouvelle utilisation pourrait s'avérer médicalement bénéfique contre une pathologie particulière ou auprès d'une population particulière de patients. Lorsqu'un effet bénéfique est confirmé et que le fabricant de médicaments décide d'obtenir l'approbation officielle de la nouvelle indication, il doit en démontrer l'efficacité et l'innocuité dans le cadre d'essais cliniques de phase 3.

Les études avant commercialisation mettant à l'essai des médicaments auprès d'une population jeune et généralement en santé ne peuvent chercher à repérer que des indicateurs d'avantages ou de désavantages à court terme. Les études d'une durée d'un à deux ans peuvent donner une bonne idée de ce que l'on est en droit de s'attendre en matière d'effets indésirables précoces (p. ex. maux de tête, nausée) ou de tout effet indésirable pouvant survenir à quelque moment que ce soit à la suite du début du traitement (p. ex. thromboembolie veineuse). Les essais de phase 3 portant sur les schémas CoC C/LD^{87,88} ont évalué des paramètres de laboratoire (tels que les épreuves de fonction hépatique et rénale, les facteurs de coagulation, les lipides, etc.) et n'ont constaté aucune

différence significative sur le plan clinique entre les schémas CoC C/LD et les schémas cycliques faisant appel aux CoC; de plus, aucune hausse du risque de connaître quelque effet indésirable que ce soit à court terme (tel que la TEV) n'a été constatée.

Les essais de phase 3 ne peuvent prédire de façon fiable les issues des pathologies qui présentent un temps de latence entre l'exposition et l'apparition de la maladie pouvant s'étendre sur plusieurs décennies (p. ex. cancer), ainsi que celles des pathologies qui sont rares au sein de la population à l'étude (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Cependant, aucun nouveau produit ne pourrait être lancé sur le marché si son innocuité à long terme devait être entièrement assurée dans le cadre des exigences de précommercialisation. En l'absence de données sur l'innocuité à long terme, les organismes de réglementation doivent procéder à la meilleure estimation possible de l'équilibre probable entre les avantages et les risques, en fonction des effets de classe connus du médicament en question et des marqueurs de substitution potentiels en ce qui concerne la maladie, et ce, bien que ces marqueurs présentent souvent une faible corrélation avec les événements cliniques⁸⁹. Santé Canada reconnaît que les études de phase 4 s'inscrivant dans le cadre de la pharmacovigilance constituent la meilleure façon d'évaluer les risques à long terme de nouveaux produits⁹⁰.

Nous ne disposons d'aucune donnée issue du suivi à long terme du recours aux ChC C/LD au-delà de deux ans. Nous disposons toutefois d'un ensemble exhaustif de données sur l'innocuité à long terme des CoC, lesquels sont utilisés depuis plus de 50 ans, et il est possible que ces données s'appliquent à la ChC C/LD.

INNOCUITÉ DE LA SUPPRESSION MENSTRUELLE

L'absence de règles mensuelles est-elle sans danger?

La compréhension de la physiologie des règles constitue la clé de la réponse à cette question⁹¹. L'endomètre réagit aux œstrogènes excrétés par le follicule ovarien en développement en s'épaississant en vue de créer une muqueuse utérine luxuriante et adaptée à la grossesse potentielle. Par la suite, l'ovulation entraîne la libération de

Tableau 6 Rapport de cotes en ce qui concerne l'obtention d'une grossesse à différents intervalles à la suite de l'abandon de la contraception, en fonction du nombre d'années d'utilisation précédente de CO

Années d'utilisation de CO	> 5	3-4	1-2	< 1	Jamais
RC en ce qui concerne la conception	1,00	0,71	0,52	0,46	0,67

Tendance 33,24 (P < 0,0001)⁹⁴. Adapté de Farrow et coll.⁹⁶

progestérone, substance octroyant à la muqueuse endométriale les caractéristiques sécrétoires nécessaires au soutien et à l'alimentation des premiers stades de la grossesse. En l'absence de grossesse, la production ovarienne de progestérone chute et des prostaglandines endométriales sont libérées. La contraction rythmique des vaisseaux endométriaux ainsi déclenchée entraîne l'autodestruction et l'élimination de l'endomètre en préparation d'une autre tentative de recréer un milieu fertile pour la prochaine ovulation.

D'un point de vue téléologique, les règles peuvent être perçues comme une tentative d'éliminer un endomètre obsolète en vue de permettre l'arrivée d'une nouvelle muqueuse utérine réceptive en temps opportun pour la prochaine occasion d'implantation et de grossesse. Lorsque l'endomètre ne peut se développer en raison de l'absence de stimulation hormonale (comme pendant l'allaitement) ou en réponse à la suppression continue qu'exerce la composante « progestatif » de la CHC, les règles n'ont plus leur raison d'être.

Les règles sont-elles nécessaires?

Rien ne porte à croire que les règles permettent l'élimination de quelque forme de toxine que ce soit, comme l'affirment certains des opposants de la suppression menstruelle. Comme l'apparition du syndrome inflammatoire pelvien est plus probable au cours des règles ou peu après, il est probable que la présence de « vieux » sang et de fragments endométriaux moribonds, la perte de la barrière cervicale créée par l'épaississement du mucus cervical provoqué par le progestatif et le caractère dénudé de la muqueuse endométriale créent un milieu favorable à l'ascension de l'infection et du SIP⁹².

Bien que l'on ait affirmé que l'« anémie physiologique » résultant des règles pouvait ralentir l'évolution des pathologies rénales et cardiovasculaires chez la femme, l'anémie est globalement associée à une mortalité et à une morbidité accrues. Une récente analyse en est venue à la conclusion que bien que les femmes présentent des adaptations physiologiques leur permettant de mieux tolérer des taux moindres d'hémoglobine, la correction de l'anémie permet tout de même l'obtention de meilleures issues cliniques⁹³.

La suppression menstruelle exerce-t-elle un effet indésirable sur la fertilité future?

Si l'on convient que les règles constituent un moment pendant lequel le risque d'ascension (ce qui peut donner lieu à une pathologie tubaire⁵⁴) de l'infection cervicale est accentué et que les règles rétrogrades constituent un des prétendus facteurs du développement de l'endométriose pelvienne⁹⁴, il faut donc admettre que le fait pour une femme de connaître un nombre moindre de cycles menstruels pourrait atténuer les risques de présenter un SIP ou une endométriose. De même, l'anovulation chronique associée au syndrome des ovaires polykystiques peut, en l'absence de traitement, entraîner une hyperthécose ovarienne et une hyperandrogénie pouvant accroître la résistance ovarienne envers toute tentative subséquente de déclencher l'ovulation. La contraception hormonale, en supprimant la stimulation gonadotrope des ovaires, peut minimiser la production ovarienne d'androgènes, facilitant ainsi le déclenchement de l'ovulation lorsqu'une grossesse est souhaitée.

Une étude américaine a indiqué que les femmes présentant une infertilité ovulatoire étaient plus susceptibles d'avoir déjà utilisé des CoC⁹⁵. Cependant, à la suite de la neutralisation de l'effet des facteurs parasites, cette association ne s'est pas avérée significative (RC = 1,2; IC à 95 % : 0,7-1,9); la présence de cycles irréguliers et le syndrome des ovaires polykystiques sont des raisons courantes de prescrire des CoC. Dans le cadre d'une autre étude prospective⁹⁶ portant sur 8 497 utilisatrices britanniques de CoC, on a constaté que ces femmes présentaient des taux élevés de grossesse reproduisant ceux que l'on constate au sein de la population normale⁹⁶. Toutes les femmes sont tombées rapidement enceintes et le « délai de conception » le plus court a été constaté chez celles qui avaient connu la plus longue exposition aux CoC (reportez-vous au Tableau 6).

La suppression menstruelle accroît-elle les risques de grossesse non dépistée et d'une possible tératogénèse?

Bien que de nombreuses femmes indiquent que la présence de règles mensuelles s'avère importante puisque celles-ci les rassurent quant à l'absence d'une grossesse, certaines

données indiquent que l'absence de règles associée aux schémas ChC C/LD accroît le risque de grossesse accidentelle. En théorie, l'utilisation de schémas ChC C/LD devrait donner lieu à une plus longue période d'« indulgence » en ce qui concerne les oublis de pilule (reportez-vous au chapitre 5). La seule faille, c'est qu'il est possible que les schémas C/LD masquent une grossesse non prévue en raison du caractère continu de l'aménorrhée (reportez-vous au chapitre 10).

Rien n'indique que les ChC actuellement offerts sur le marché présentent un potentiel tératogène et nous n'avons aucune raison de croire que les schémas C/LD changeraient la donne à ce chapitre. Bien que certains des nouveaux comprimés cycliques contiennent des progestatifs dont les propriétés anti-androgéniques pourraient théoriquement nuire au développement génital du fœtus mâle, aucun incident en ce sens n'a été signalé.

La suppression menstruelle accroît-elle les risques d'ostéoporose et de fracture?

L'association entre les œstrogènes et la formation osseuse est reconnue⁹⁷; la carence en œstrogènes accroît le taux de remodelage et le volume de la résorption osseuse, ce qui mène à une baisse de la densité minérale osseuse et à une hausse du risque d'ostéoporose⁹⁸⁻¹⁰⁰. L'utilisation d'AMPR, lequel entraîne une suppression menstruelle chez de 55 % à 60 % des femmes après 12 mois d'utilisation, a été associée à une baisse de la densité minérale osseuse¹⁰¹. Ainsi, au cours des dernières années, la possibilité que l'exposition à long terme à un mode de contraception fondé sur un progestatif entraîne une hausse de la prévalence de l'ostéoporose et des fractures qui en résultent a soulevé bien des préoccupations¹⁰².

De récentes analyses systématiques portant sur la contraception ne faisant appel qu'à un progestatif¹⁰³ et la COC^{104,105} en sont arrivées à la conclusion que nous ne disposons pas de données suffisantes pour affirmer que l'un ou l'autre de ces modes de contraception entraîne une perte de DMO significative sur le plan clinique ou une hausse du risque de fracture. L'Organisation mondiale de la santé et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada ont toutes deux émises des déclarations indiquant que les avantages de ces modes de contraception l'emportent sur tout risque possible pour la plupart des femmes^{101,106}. Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'effet de la CHC C/LD sur la DMO.

RISQUES POUR LA SANTÉ ASSOCIÉS À L'UTILISATION CONTINUE OU DE LONGUE DURÉE DE LA CONTRACEPTION HORMONALE COMBINÉE

Des préoccupations sont exprimées au sujet des risques pour la santé associés à l'administration de la CHC C/LD

en raison des doses accrues d'hormones prises annuellement. Nous ne disposons d'aucune donnée traitant directement des risques associés à l'utilisation à long terme de la CHC C/LD. Les données existantes reflètent la situation en ce qui a trait à l'utilisation cyclique de ChC.

Les taux de maladie cardiovasculaire connaissent une hausse avec l'âge et sont associés à plusieurs autres facteurs que la CHC^{107,108}. Cette constatation s'applique également aux cancers survenant chez les femmes¹⁰⁹.

Y a-t-il lieu de croire que l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception hormonale combinée entraîne la hausse du risque de maladie cardiovasculaire?

Thromboembolie veineuse

Nous savons que le risque de thromboembolie veineuse connaît une hausse chez les femmes prenant des CoC; cependant, le risque absolu demeure très faible (1-2/10 000 utilisatrices par année)¹¹⁰. Le risque de TEV peu après le début du traitement aux CoC est supérieur à celui qui est associé à leur utilisation à long terme¹¹¹, ce qui semble indiquer que l'exposition initiale à la COC pourrait mettre au jour la présence de thrombophilies préexistantes chez la femme. Puisque les effets procoagulants de la CHC nécessitent quatre semaines avant de revenir à la normale, il n'y a pas lieu de croire que la pause d'une semaine, en matière d'exposition à des hormones exogènes, que prévoient les schémas cycliques aurait quelque effet bénéfique que ce soit ou, à l'inverse, que l'exposition C/LD s'avérerait nuisible.

Infarctus du myocarde

Une étude de cohorte prospective portant sur 17 032 utilisatrices de CoC au R.-U. a révélé que le risque d'IM (mais non d'angine) quadruplait seulement chez les femmes qui étaient de grandes fumeuses au moment de l'admission à l'étude¹¹². Puisque les taux de base d'IM sont très faibles chez les jeunes femmes utilisant des CoC, les auteurs ont signalé que cela indiquait un cas additionnel d'IM par 1 060 grandes fumeuses qui choisissent d'avoir recours à la COC. Pour minimiser ce risque, la directive clinique nationale actuelle affirme que les médecins devraient inciter les femmes qui souhaitent avoir recours à la pilule à cesser de fumer et ne devraient pas prescrire une CHC aux fumeuses de plus de 35 ans⁴. Dans le cas des non-fumeuses, il ne semble pas y avoir de hausse du risque d'IM. En effet, l'étude *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE)¹¹³ a récemment signalé que les femmes ménopausées qui avaient déjà utilisé des CoC présentaient des scores de gravité moindres, dans le cadre de l'évaluation angiographique quantitative visant la coronaropathie, par

Tableau 7 Exposition totale aux œstrogènes sur un an propre à différents contraceptifs oraux offerts sur le marché, par comparaison avec les nouveaux schémas à cycle de longue durée.

Nom de la COC	Type de schéma	Dose d'EE
Alesse	Cyclique	5 460 µg
Anya	Continu	7 300 µg
Marvelon, Min-ovral, Yasmin, Orthocept, LoEstrin	Cyclique	8 190 µg
Cyclen et Ortho 1/35 ou Ortho 0.5/35	Cyclique	9 555 µg
Seasonale	Continu	10 080 µg
Ovral, Ortho Novum1/50	Cyclique	13 650 µg

comparaison avec les femmes qui n'avaient jamais fait appel à la COC.

Y a-t-il lieu de croire que l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception hormonale combinée entraîne la hausse du risque d'accident vasculaire cérébral?

La question de savoir si l'utilisation de ChC modernes à faible dose entraîne une hausse du risque d'accident vasculaire cérébral constitue un sujet pouvant faire l'objet d'un débat¹¹⁴. Un risque triplé d'accident ischémique cérébral a été constaté dans le cadre d'une étude portant sur des utilisatrices de COC; puisque les taux de base d'accident vasculaire cérébral sont si bas au sein de ce groupe d'âge, cette hausse du risque se traduisait en un cas additionnel d'accident vasculaire cérébral par 5 880 utilisatrices de pilule¹¹². D'autres études n'ont constaté aucune association¹¹⁵. Une analyse systématique plus récente en est arrivée à la conclusion que « l'association . . . (entre l'utilisation de contraceptifs oraux et l'accident vasculaire cérébral) . . . est, au mieux, ténue et peut-être même inexistante »¹¹⁴. Cela est probablement attribuable au fait que l'exposition totale aux œstrogènes qu'occasionnent les CoC modernes à faible dose est, pour la plupart des femmes, inférieure à celle qu'occasionne la production endogène⁹². Même le recours à la COC C/LD n'a pas entraîné une hausse de l'exposition totale aux œstrogènes au-delà de celle qui est associée à de nombreux CoC utilisés au cours des 50 dernières années (Tableau 7).

Les risques absolus associés à tous les types de risque cardiovasculaire chez les femmes ayant recours à la CHC sont faibles, particulièrement lorsqu'on les compare aux risques associés à la grossesse. Puisque la grossesse constitue l'une des conséquences possibles de l'inefficacité de la contraception, les risques d'incident cardiovasculaire attribuables à l'utilisation de la CHC peuvent être replacés dans leur contexte en les comparant avec ceux qui sont

associés à la grossesse¹¹⁷ (Tableau 8). En ce qui concerne le timbre contraceptif transdermique, aucune donnée n'indique que les préoccupations au sujet des timbres prescrits aux É.-U. s'appliquent aux timbres prescrits au Canada, et ce, en raison de la moindre teneur en EE des timbres canadiens. Il n'y a également pas lieu de craindre que la CHC C/LD modifie les faibles risques cardiovasculaires constatés dans le cas des ChC actuels à faible dose.

Y a-t-il lieu de croire que l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception hormonale combinée entraîne la hausse du risque de cancer?

Le risque global de décès attribuable au cancer est faible par comparaison avec les autres causes de décès. Néanmoins, le public demeure extrêmement sensible aux questions entourant le cancer, et ce, en raison du succès des campagnes de sensibilisation. Les tableaux comparatifs indiquant les risques absolus de décès attribuables à différentes causes par décennie aident à replacer les décès attribuables au cancer dans leur contexte^{118,119}.

Cancer de l'endomètre

Il a été démontré que, en raison de l'effet progestatif dominant qu'ils exercent sur le développement endométrial, les CoC entraînaient une baisse du risque de cancer de l'endomètre pouvant atteindre jusqu'à 50 % après cinq ans d'utilisation¹²⁰⁻¹²⁴. Plus la durée d'utilisation se prolonge, plus cet effet bénéfique s'intensifie; de plus, il persiste pendant des années à la suite de l'abandon de la COC. Cet effet a également été constaté chez les utilisatrices d'AMPR¹²⁵. Il est peu probable que l'utilisation continue ou de longue durée de la CHC modifie cet avantage. Un ECR récent a comparé le développement endométrial au cours d'une administration C/LD de CoC pendant 84 jours à celui constaté au cours de l'administration de CoC selon un cycle conventionnel de 28 jours; aucune différence n'a été constatée entre les deux schémas⁴⁶. Une étude prospective menée auprès d'utilisatrices de CoC, contenant 20 µg d'EE

Tableau 8 Risques cardiovasculaires associés à l'utilisation de contraceptifs oraux, par comparaison avec les risques associés à d'autres circonstances de santé génésique

Risque de thromboembolie veineuse
chez les jeunes femmes (35 ans) 1/10 000
prenant une CO 2–3/10 000
pendant la grossesse
10–12/10 000 à terme
200–400/10 000 immédiatement à la suite de l'accouchement
Risque d'infarctus du myocarde
chez les jeunes femmes 0,1/10 000
prenant une CO 0,2/10 000
pendant la grossesse 0,62/10 000
Risque d'accident vasculaire cérébral
chez les jeunes femmes 1/10 000
prenant une CO 1/10 000
pendant la grossesse 3–4/10 000

Adapté de Salonen et coll.¹⁶⁷; de Petitti et coll.^{168,169}; de James et coll.¹⁷⁰; de Baillargeon et coll.¹⁷¹

et 90 µg de LNG, selon un schéma continu quotidien a indiqué que les biopsies endométriales effectuées à la fin d'un suivi d'un an ne présentaient aucune malignité ni aucune hyperplasie¹²⁶. Les biopsies endométriales effectuées chez les utilisatrices d'anneaux se sont également avérées rassurantes¹²⁷.

Cancer de l'ovaire

Le risque de cancer de l'ovaire connaît une baisse de 50 % après cinq années d'utilisation de CoC; de plus, cette baisse peut atteindre jusqu'à 80 % après 10 années d'utilisation¹²⁸. Cet effet bénéfique persiste pendant jusqu'à 20 ans à la suite de l'abandon des CoC et est constaté tant dans le cas des anciennes pilules à dose élevée que dans celui des nouvelles pilules à faible dose¹²⁹, ainsi que dans le cas de l'AMPR¹³⁰. Cet effet bénéfique est également constaté chez les femmes présentant des mutations du gène BRCA; ainsi, pour ces femmes, le recours aux CoC est recommandé à titre de chimioprévention du cancer de l'ovaire^{131–133}. Il est peu probable que la CHC C/LD modifie cet avantage.

Cancer du col utérin

Une association est maintenant nettement établie entre le cancer du col utérin et l'infection provoquée par des souches oncogènes du virus du papillome humain. Certaines anciennes études ont indiqué une hausse du risque de présenter un cancer invasif du col utérin chez les utilisatrices à long terme de CoC, et ce, même à la suite de la neutralisation des effets du fait que les utilisatrices de contraception hormonale sont moins susceptibles d'avoir recours à une méthode contraceptive de barrière¹³⁴. Dans le cadre d'une méta-analyse de 28 études de cohorte et

cas-témoins se penchant sur la relation entre l'utilisation de CoC et le cancer invasif et *in situ* du col utérin, le risque relatif (RR) global était de 1,1 (IC à 95 %, 1,1–1,2) dans le cas d'une utilisation de CoC de moins de cinq ans, de 1,6 (IC à 95 %, 1,4–1,7) dans le cas d'une utilisation allant de cinq à neuf ans et de 2,2 (IC à 95 %, 1,9–2,4) dans le cas d'une utilisation de 10 ans ou plus¹³⁵. Les raisons expliquant ce résultat demeurent obscures, et ce, malgré que l'on ait songé à la possibilité que la CHC accroisse l'expression virale du VPH par l'intermédiaire d'éléments hormono-sensibles du génome viral¹³⁶. Aux É.-U., le *National Cancer Institute* a par la suite mené un essai randomisé de grande échelle visant à évaluer l'association entre l'utilisation de CoC et la néoplasie cervicale intraépithéliale 3 (NCI3) chez les femmes ayant obtenu des résultats positifs en ce qui a trait à la présence d'ADN de VPH oncogène¹³⁷. La méthodologie rigoureuse utilisée faisait appel à un dépistage double de l'ADN du VPH, à un suivi intensif comprenant des examens colposcopiques et à une analyse pathologique exhaustive. Ces chercheurs en sont arrivés à la conclusion que les CoC n'exerçaient que peu ou pas d'effets sur le fait de présenter une infection au VPH oncogène ou une NCI3¹³⁷.

Le rôle de la CHC, administrée de façon cyclique ou continue, dans le cancer du col utérin demeure controversé. L'adoption de pratiques sexuelles sûres, l'utilisation régulière de condoms et le dépistage du cancer du col utérin constituent des stratégies efficaces permettant d'atténuer ce risque.

Cancer du sein

Plusieurs études ont constaté que l'utilisation de CoC par des femmes de moins de 20 ans pouvait entraîner une hausse du risque relatif de cancer du sein^{138,139}. Le risque absolu de cancer du sein dans cette population est très faible, ce qui semble indiquer que l'effet de cette constatation sur la population demeurera faible. Nous ne disposons pas présentement de données publiées suffisantes pour affirmer que les hormones exogènes accroissent le risque de tumeurs « récepteurs des hormones stéroïdes-positives »¹⁴⁰; cependant, de récentes recherches indiquent que les nouveaux CoC à faible teneur en œstrogènes pourraient entraîner des risques moindres de cancer du sein chez les jeunes femmes¹⁴¹.

En vue d'examiner la relation entre l'utilisation de CoC et le cancer du sein plus à fond, une réanalyse de toutes les données publiées sur le sujet de par le monde a été menée en 1996. Cette réanalyse concertée s'est penchée sur les résultats de 54 études menées dans 25 pays et couvrait 53 297 femmes présentant un cancer du sein et 100 239 témoins¹⁴². L'effet de la COC sur le risque de cancer du sein est très faible et n'est pas influencé par la durée d'utilisation. Ces résultats ont été confirmés en 2002, lorsqu'une importante étude rétrospective n'est pas parvenue à constater une association entre l'utilisation passée de contraceptifs oraux et le cancer du sein¹⁴³.

Bien que certains aient laissé entendre que les femmes présentant des antécédents familiaux positifs en ce qui concerne le cancer du sein et celles qui présentent une mutation connue du gène BRCA ne devraient pas avoir recours à la contraception hormonale de peur d'accroître leur risque de cancer du sein, de récentes données laissent entendre que l'utilisation de CoC au sein de cette population n'exerce que des effets minimes sur le risque de cancer du sein¹⁴³ et pourrait en fait être associée à une diminution du

risque¹³², et ce, tout en réduisant simultanément le risque de cancer de l'ovaire concomitant¹³³. À l'heure actuelle, le traitement aux CoC est recommandé à titre d'option pour la chimioprévention du cancer de l'ovaire chez les femmes qui courent des risques élevés en raison d'une prédisposition génétique¹³¹.

Le risque absolu de cancer du sein est faible chez les femmes en âge de procréer. Le risque de cancer du sein associé à la COC cyclique est également très faible. Bien que nous ne disposions pas d'études sur les effets à long terme de l'utilisation de la CHC C/LD sur le cancer du sein, les spécialistes s'entendent actuellement pour affirmer que le risque de cancer du sein associé à la CHC C/LD ne sera pas significativement différent de celui qui est associé à la CHC cyclique.

Y a-t-il lieu de croire que l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception hormonale combinée entraîne la hausse de la mortalité?

Deux études de cohorte de grande envergure se sont penchées sur la mortalité globale chez les femmes qui utilisaient des CoC, par comparaison avec les non-utilisatrices. La *Oxford Family Planning Study*¹⁴⁴ a évalué les dossiers de 17 032 femmes dont l'âge se situait entre 25 et 39 ans au moment de l'admission et n'a constaté aucune hausse de la mortalité globale chez les anciennes utilisatrices de CoC. L'étude sur la contraception orale du *Royal College of General Practitioners*¹⁴⁵ s'est penchée sur 1 599 décès et n'a signalé aucune hausse de la mortalité globale [rapport de cotes (RC), 1,0 (IC à 95 %, 0,9–1,1)], en plus de constater une baisse des décès attribuables au cancer de l'ovaire [RC, 0,2 (IC à 95 %, 0,1–0,8)], une hausse des décès attribuables à la maladie cardiovasculaire [RC, 1,9 (IC à 95 %, 1,2–3,1)] et une hausse des décès attribuables au cancer du col utérin [RC, 2,5 (IC à 95 %, 1,1–6,1)]. Ces études ont toutes deux été menées à une époque où les

Conseil clinique

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) définit l'utilisation de ChC à faible dose comme l'utilisation de ChC contenant moins de 50 µg d'EE par jour. L'exposition totale aux œstrogènes sur un an associée à quelque schéma ChC C/LD à faible dose que ce soit est couverte par cette définition de la SOGC (Tableau 7).

Conseil clinique

Les fournisseurs de soins de santé se demandent si une exposition accrue à l'EE sur un an se traduit en un nombre accru d'effets indésirables. Bien qu'elles ne disposent de données solides pour le prouver, les études indiquent que les effets indésirables ne sont pas aggravés par les schémas ChC C/LD et que, en fait, ces derniers pourraient même atténuer certains de ces effets indésirables.

doses d'hormones que contenaient les CoC étaient de deux à trois fois plus élevées qu'en ce moment. On ne s'attend pas à ce que ce risque soit significativement différent dans le cas de la CHC C/LD.

Déclarations

L'innocuité à court terme des schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée est semblable à celle des schémas cycliques. (III)

Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données directes sur l'innocuité à long terme des schémas continus

ou de longue durée de contraception hormonale combinée. (III)

L'ensemble exhaustif de données sur l'innocuité à long terme des contraceptifs oraux combinés que nous avons cumulées depuis les 50 dernières années s'avèrent rassurantes. S'il existe une hausse du risque associé à l'utilisation à long terme de schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée, par comparaison avec celui qui est associé à l'utilisation à long terme de schémas cycliques, il est probable qu'elle soit minime. (III)

Rentabilité

Edith Guilbert, MD, MSc, FCFP
James Trussell, PhD

Comme nous en avons traité précédemment, l'hémorragie de privation et les fluctuations hormonales mensuelles peuvent être associées à des effets indésirables significatifs pour la santé, à une invalidité de courte durée et à des conséquences négatives. De 10 % à 52 % des femmes en âge de procréer signalent une ménorragie¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, 50 % des adolescentes présentent une dysménorrhée primaire¹⁴⁹ et de 12 % à 20 % des femmes adultes décrivent leurs douleurs menstruelles comme étant graves et invalidantes^{146,147,150,151}. Au sein d'un échantillon représentatif de Canadiennes de 18 ans ou plus, la dysménorrhée primaire a été identifiée chez 60 % des femmes et 60 % d'entre elles décrivaient leurs douleurs comme allant de modérées à graves¹⁵¹; nous ne disposons d'aucune donnée canadienne en ce qui concerne la ménorragie.

Il est important de souligner les effets des troubles menstruels sur la vie des femmes, les services médicaux et la société en général. Les données issues du *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* mené de 1992 à 1994¹⁵² indiquent que les femmes en âge de procréer ont consulté, en moyenne, 1,4 million de fois le service des urgences chaque année en raison de troubles gynécologiques, ce qui représente un taux annuel moyen de 24,3 consultations par 1 000 femmes. Les consultations en gynécologie ont représenté 6,3 % de toutes les consultations au service des urgences et les troubles menstruels ont été à l'origine de 12 % des consultations totales en gynécologie. Selon deux études^{153,154}, les femmes qui présentaient un flux menstruel plus abondant étaient au moins 1,45 fois plus susceptibles d'avoir recours à des services de soins de santé et, dans une proportion de 72 %, plus susceptibles de faire partie de la main d'œuvre active que les femmes présentant un flux menstruel plus léger ou normal. Cela se traduisait en une diminution de 6,9 % de l'employabilité associée aux saignements abondants et en une perte estimée de revenus de 1 692 \$US par année. Les femmes présentant une dysménorrhée primaire ont également signalé une limitation de leurs activités dans 51 % des cas et 17 % d'entre elles ont dû s'absenter de l'école ou du travail en raison de leur dysménorrhée¹⁵¹. Les femmes ayant recours à une COC ont signalé un nombre considérablement moindre d'absences

du travail ou de l'école, par comparaison avec les non-utilisatrices^{155,156}.

D'un point de vue sociétal, les modèles économiques évaluant les coûts directs et indirects du recours à la contraception sur cinq ans indiquent que, peu importe le mode de paiement, l'utilisation cyclique de CoC s'avère rentable, par comparaison avec la mise en œuvre d'aucune méthode contraceptive, l'utilisation de méthodes naturelles ou de barrière ou la ligature des trompes¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Les coûts d'une grossesse résultant de l'échec de la contraception et les coûts directs de la méthode représentent 80 % des coûts totaux associés à l'utilisation de la COC¹⁵⁹. Les coûts liés aux effets indésirables, aux complications, aux avantages n'étant pas de nature contraceptive et à d'autres facteurs de santé associés à l'utilisation de contraceptifs oraux exercent des effets très faibles et limités sur les mesures de rentabilité globales^{157,159}.

Du point de vue de la rentabilité personnelle, un ECR³² a indiqué que, sur un an, le nombre total de jours nécessitant l'utilisation de produits hygiéniques associés aux règles était considérablement moindre dans le cas de l'utilisation C/LD de CoC que dans celui d'une utilisation cyclique (27,3 jours, par comparaison avec 53,5 jours, $P < 0,001$). Sur un an, le coût des produits hygiéniques associés aux règles s'élevait en moyenne à 17,54 \$US pour les femmes dont le cycle était de 49 jours, par comparaison avec 41,45 \$US pour les femmes dont le cycle était de 28 jours ($P < 0,001$). Dans le cadre d'une autre étude faisant appel à des modèles économiques¹⁶⁰, un schéma trimensuel de COC s'est avéré rentable seulement lorsque les CoC étaient peu dispendieux; de plus, l'utilisation de produits hygiéniques associés aux règles était accrue. Cependant, plusieurs facteurs (tels que le fait de ne pas tenir compte de la baisse du recours aux analgésiques et aux suppléments de fer pendant les règles, la hausse de la productivité et les avantages qualitatifs en ce qui a trait au mode de vie) ont limité la précision de cette étude. Une analyse exhaustive des coûts et du seuil de rentabilité (de nombreux facteurs ont été pris en considération)¹⁶¹ a constaté que, en fonction des hypothèses de base, le coût d'un contraceptif oral était faible et qu'il était identique pour les deux schémas, que la COC trimensuelle entraînait une baisse de 50 % de l'utilisation de produits hygiéniques associés aux règles et que l'utilisation C/LD de CoC semblait rentable.

Ces études laissent entendre que l'utilisation C/LD de CoC s'avère rentable pour les femmes, en raison de la baisse de l'utilisation de produits hygiéniques associés aux règles. Cependant, cela n'est vrai que si les coûts du moyen de contraception demeurent faibles. D'un point de vue sociétal, l'utilisation C/LD de ChC pourrait être rentable à trois conditions : 1) elle devrait s'avérer plus efficace que l'utilisation cyclique en ce qui a trait à la prévention de la grossesse; 2) les coûts du moyen de contraception devraient demeurer faibles; et 3) elle devrait être associée à une productivité accrue.

Déclarations

Les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée sont associés à une consommation de produits hygiéniques associés aux règles considérablement moindre que celle que nécessitent les schémas cycliques. (I)

Lorsque le coût total annuel de la contraception hormonale demeure inférieur à celui des produits et des médicaments

associés aux règles, les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée s'avèrent rentables, sur le plan personnel, par comparaison avec les schémas cycliques. (III)

D'un point de vue sociétal, les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée pourraient permettre des économies en matière de diminution de l'absentéisme et du nombre de consultations auprès d'un médecin en raison de troubles associés aux règles. Cependant, l'importance de ces économies demeure floue et il est probable qu'elle soit faible. (III)

Recommandation

4. Le coût annuel des produits spécialement conçus pour les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée devrait être semblable à celui des produits conçus pour les schémas cycliques. (I)

Sensibilisation des patientes

Erica Weir, MD, MSc, FCFP
Amanda Black, MD, FRCSC

En l'absence de contre-indications¹⁶², la CHC C/LD peut être envisagée pour toute femme qui, pour des raisons médicales, à des fins contraceptives ou pour des raisons personnelles, pourrait en tirer avantage. Les services de counseling offerts aux patientes au sujet de la CHC C/LD peuvent varier, en fonction de l'indication de la CHC C/LD. Ces services devraient être adaptés aux patientes en fonction de leurs convictions culturelles ou religieuses et de leurs attentes en ce qui a trait aux avantages que pourrait leur procurer la CHC C/LD.

DE QUOI TRAITER AVEC VOTRE PATIENTE AU MOMENT DE LA PRESCRIPTION?

- Déterminez s'il existe quelque contre-indication que ce soit en ce qui concerne la CHC¹⁶². Les femmes qui présentent des contre-indications à la CHC ne sont pas de bonnes candidates pour les schémas ChC C/LD.
- Expliquez les modes d'administration de la CHC pouvant être utilisés (oral, transdermique, vaginal).
- Expliquez le concept global de la CHC C/LD et discutez des différences entre les schémas cycliques et les schémas C/LD.
- Traitez des malentendus possibles en ce qui a trait à l'utilisation C/LD (reportez-vous à la section « Mythes »).
- Discutez des avantages et des désavantages des schémas ChC C/LD.

Avantages

- Baisse de l'incidence des symptômes menstruels (par exemple, dysménorrhée^{64,65}, ménorragie, migraines menstruelles^{30,32,61}, SPM⁸¹).
- Moins de symptômes que ceux qui sont constatés au cours de l'ISH associé à l'utilisation cyclique^{35,73}.
- Plus pratique pour certaines femmes.
- Possibilité d'une meilleure observance et d'une hausse de l'efficacité contraceptive.

- Moins de jours de saignements^{7-9,32-34,163}, ce qui entraîne la baisse des dépenses vouées à l'achat de produits hygiéniques associés aux règles³¹.

Désavantages

- Profil d'effets indésirables (semblable à celui qui est associé à l'utilisation cyclique ou meilleur)^{6,30,32,33,59}.
- Survenue possible de saignements non prévus et de microrragie^{8,30,33}.
- Possibilité d'un délai dans la constatation d'une grossesse (bien que la CHC ne s'avère pas tératogène lorsqu'elle est prise par mégarde au cours de la grossesse).
- Bien que l'innocuité à court terme soit documentée (jusqu'à 2 ans)^{87,88}, nous ne disposons pas de données sur l'innocuité à long terme.
- Coût des médicaments.

Lancement d'un schéma continu ou de longue durée de contraception hormonale

- Décidez du mode de CHC à utiliser (CoC, timbre, anneau). N'importe quel CoC peut être utilisé dans le cadre d'un schéma C/LD.
- Discutez du moment d'instaurer un ISH, le cas échéant.
- Discutez des effets indésirables possibles, y compris les saignements non prévus et/ou la microrragie.
- La CHC C/LD peut être lancée à quelque moment que ce soit pendant le cycle, pour autant que l'on puisse écarter la possibilité d'une grossesse (« démarrage rapide »). Lorsque l'on fait appel à la méthode « démarrage rapide »¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, un moyen de contraception de soutien devrait être utilisé pendant au moins sept jours.
- En général, un minimum de 21 jours consécutifs de contraception hormonale (pilule, timbre ou anneau) devrait être respecté avant l'instauration d'un ISH. L'ISH ne doit jamais dépasser sept jours.

- Comme pour tous les moyens de contraception, l'utilisation de condoms est recommandée pour assurer une protection contre les infections transmissibles sexuellement et le VIH.

Que faire lorsque surviennent des saignements non prévus ou une microrragie?

Une microrragie ou des saignements non prévus peuvent survenir, particulièrement au cours des premiers mois d'utilisation.

Dans un tel cas, la patiente peut

- (a) continuer d'utiliser le moyen de contraception ou
- (b) instaurer un ISH de trois à sept jours avant de reprendre la CHC.

Un ECR de faible envergure a constaté que si les saignements persistaient pendant plus de sept jours, un ISH de trois jours s'avérait plus efficace, en matière de résorption des saignements ou de la microrragie, que la poursuite de l'administration de pilules actives. Un minimum de 21 jours consécutifs de prise de ChC est suggéré avant l'instauration d'un ISH. Chez les patientes ayant adopté un schéma continu, l'administration de CoC en double pour la prise en charge des saignements ou de la microrragie n'est pas suggérée. Lorsque la microrragie et/ou les saignements se poursuivent au-delà de quelques mois, il est possible qu'un fournisseur de soins de santé ait à écarter la présence possible d'autres étiologies.

Quand consulter un fournisseur de soins de santé?

- En présence d'effets indésirables tels que l'apparition soudaine de maux de tête intenses, de douleurs aux jambes, de douleurs thoraciques, de douleurs abdominales ou d'une perte d'acuité visuelle.
- En présence de saignements vaginaux abondants.
- Lorsque la nausée, le vomissement, le ballonnement ou les modifications de l'humeur persistent au-delà des trois premiers mois d'utilisation.
- Lorsqu'une grossesse est soupçonnée.

Que faire en cas d'oubli?

Par utilisation continue ou de longue durée de CHC, on entend l'utilisation d'hormones actives pendant plus de 21 jours consécutifs. Lorsque la CHC est administrée en mode continu ou de longue durée, l'ISH est omis. En l'absence d'ISH, il n'y a pas de pause d'hormones pouvant permettre le rebond de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et, ainsi, aucun signal ne provoque la croissance folliculaire ovarienne. Par conséquent, une patiente ayant adopté un schéma ChC C/LD aurait à oublier de prendre des hormones actives pendant sept jours

MYTHES

L'utilisation continue ou de longue durée de contraceptifs hormonaux. . .

. . . affectera ma fertilité future.

Les femmes qui ont recours à des schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée peuvent s'attendre à ce que leur potentiel de fertilité revienne à son niveau précédent, et ce, immédiatement à la suite de l'abandon de la contraception.

. . . entraînera un plus grand nombre d'effets indésirables.

Les effets indésirables associés à l'utilisation continue ou de longue durée de la contraception hormonale combinée sont semblables à ceux qui sont constatés dans le cadre d'une utilisation cyclique et peuvent s'atténuer avec le temps. Certaines femmes ayant recours à des schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée ont signalé une atténuation du ballonnement, des maux de tête, de la dysménorrhée et de la ménorragie.

. . . entraînera une accumulation de sang menstruel.

Les contraceptifs hormonaux combinés font en sorte que l'endomètre devient très mince, particulièrement dans le cas d'une utilisation continue ou de longue durée. Par conséquent, la quantité de tissus à éliminer n'est pas significative et il n'y a pas d'accumulation de sang menstruel.

. . . n'assurera pas une bonne prévention de la grossesse.

Les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée comptent un taux d'échec équivalant à celui des schémas cycliques typiques. En raison de l'élimination de l'intervalle sans pilule / anneau / timbre (lequel constitue la principale source des erreurs commises par les patientes), les schémas continus ou de longue durée de contraception hormonale combinée offrent une certaine « indulgence ».

. . . ne sera pas normale ou « naturelle » : les femmes doivent connaître des règles tous les 28 jours.

Le cycle menstruel normal est d'une durée allant de 21 à 35 jours et peut subir des modifications d'un mois à l'autre, tout au long de la vie génésique de la patiente. L'absence de saignements s'avère normale pendant la grossesse ou l'allaitement, au cours de l'utilisation d'une contraception ne faisant appel qu'à un progestatif (comme l'AMPR ou le SIU-LNG) ou au cours de l'utilisation continue ou de longue durée d'une contraception hormonale combinée. Dans de telles situations, la croissance de la muqueuse utérine est stoppée; par conséquent, il n'y a rien à éliminer et les règles ne s'avèrent pas nécessaires.

consécutifs avant que ne s'appliquent les suggestions au sujet des oublis qui sont utilisées pour la CHC cyclique.

Dans le cadre de la CHC C/LD, une omission peut survenir en raison d'un problème d'observance ou de l'instauration d'un ISH prévu lorsque la microrragie ou les saignements sont persistants.

Les recommandations suivantes, fondées sur la longévité des spermatozoïdes au sein de l'appareil génital féminin, s'appliquent aux femmes utilisant un schéma ChC C/LD qui ont des relations sexuelles non protégées au cours des trois jours précédant ou suivant l'oubli.

- Lorsque l'oubli survient pendant les deux premières semaines d'utilisation d'un schéma ChC C/LD, appliquez les règles portant sur l'oubli au cours des deux premières semaines d'une utilisation cyclique.
- Lorsque l'oubli de ChC C/LD survient pendant plus de sept jours consécutifs (ce qui constitue l'équivalent du prolongement de l'ISH), prenez une CU dès que possible et recommencez à utiliser le schéma continu comme s'il s'agissait de la « première » fois.
- L'oubli de ChC C/LD survenant pendant sept jours consécutifs ou moins est sans danger, pour autant que la patiente ait pris des ChC pendant au moins 21 jours consécutifs.
- À la suite d'un oubli de ChC C/LD pendant sept jours consécutifs ou moins, tout nouvel oubli au cours des 21 jours suivants doit entraîner la mise en œuvre des règles portant sur l'oubli dans le cadre d'une utilisation cyclique.

1. Schwallie PC, Assenzo JR. « Contraceptive use—efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days », *Fertil Steril*, vol. 24, 1973, p. 331–9.
2. Andersson K, Odland V, Rybo G. « Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial », *Contraception*, vol. 49, 1994, p. 56–72.
3. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T et coll. « Consensus canadien sur la contraception. Directives cliniques de la SOGC, n° 143, février 2004 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p.158–74.
4. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T et coll. « Consensus canadien sur la contraception. Directives cliniques de la SOGC, n° 143, mars 2004 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p.255–96.
5. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T et coll. « Consensus canadien sur la contraception. Directives cliniques de la SOGC, n° 143, avril 2004 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p. 389–436.
6. Miller L, Hughes JP. « Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial », *Obstet Gynecol*, vol. 101, 2003, p. 653–61.
7. Stewart FH, Kaunitz AM, LaGuardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. « Extended use of transdermal norelgestromin/EE: a randomized trial », *Obstet Gynecol*, vol. 105, 2005, p. 1389–96.
8. Miller L, Verhoeven CH, Hout J. « Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial », *Obstet Gynecol*, vol. 106, 2005, p. 473–82.
9. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. « Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 573–8.
10. Gladwell, M. « John Rock's error », *The New Yorker*, vol. 13, le 10 mars 2000, p. 52–63.
11. Eaton SB, Pike MC, Short RV, Lee NC, Trussell J, Hatcher RA et coll. « Women's reproductive cancers in evolutionary context », *Q Rev Biol*, vol. 69, 1994, p. 353–67.
12. Thomas SL, Ellertson C. « Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? », *Lancet*, vol. 355, 2000, p. 922–4.
13. Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV. « Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen », *Br Med J*, vol. 2, 1977, p. 487–90.
14. Shakespeare J, Neve E, Hodder K. « Is norethisterone a lifestyle drug? Results of database analysis », *BMJ*, vol. 320, 2000, p. 291.
15. Snowden R, Christian B, éd. *Patterns and perceptions of menstruation: a World Health Organization International Study*, New York : St. Martin's Press, 1983.
16. Rutter W, Knight C, Vizzard J, Mira M, Abraham S. « Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill », *Med J Aust*, vol. 149, 1988, p. 417–9.
17. den Tonkelaar I, Oddens BJ. « Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use », *Contraception*, vol. 59, 1999, p. 357–62.
18. Association of Reproductive Health Professionals. *Menstruation and menstrual suppression. Harris Poll*, 2005. Disponible à : <http://www.arhp.org/2005menstruationsurvey>. Consulté le 2 mai 2007.
19. Wiegatz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. « Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives », *Contraception*, vol. 69, 2004, p. 37–42.
20. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D, Kaunitz AM, Musselman BL, Reiter S et coll. « Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives », *Contraception*, vol. 70, 2004, p. 359–63.
21. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Alessandri F, Anserini P, Remorgida V et coll. « What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 537–41.
22. Estanislau do Amaral MC, Hardy E, Hebling EM, Faundes A. « Menstruation and amenorrhea: opinion of Brazilian women », *Contraception*, vol. 72, 2005, p. 157–61.
23. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K et coll. « Amenorrhea associated with contraception—an international study on acceptability », *Contraception*, vol. 67, 2003, p. 1–8.
24. Association of Reproductive Health Professionals and National Association of Nurse Practitioners in Women's Health. *Choosing when to menstruate: the role of extended contraception. Clinical Proceedings*, 2003, p. 1–16. Disponible à : <http://www.arhp.org/healthcareproviders/cme/onlinecme/extendedregimenp/index.cfm?ID=328>. Consulté le 2 mai 2007.
25. Sulak PJ, Buckley T, Kuehl TJ. « Attitudes and prescribing preferences of health care professionals in the United States regarding use of extended-cycle oral contraceptives », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 41–45.
26. Gerschultz KL, Sucato GS, Hennon TR, Murray PJ, Gold MA. « Extended cycling of combined hormonal contraceptives in adolescents: physician views and prescribing practices », *J Adolesc Health*, vol. 40, n° 2, fév. 2007, p. 151–7.
27. de Voogd WS. « Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinylestradiol », *Contraception*, vol. 44, 1991, p. 107–12.
28. Hamerlynck JV, Vollebregt JA, Doornebos CM, Muntendam P. « Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives », *Contraception*, vol. 35, 1987, p. 199–205.
29. Kornaat H, Geerdink MH, Klitsie JW. « The acceptance of a 7-week cycle with a modern low-dose oral contraceptive (Minulet) », *Contraception*, vol. 45, 1992, p. 119–27.
30. Cachimaniidou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenstrom U, Olsson SE, Sikstrom B. « Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive », *Contraception*, vol. 48, 1993, p. 205–16.
31. Kovacs GT, Rusden J, Evans A. « A trimonthly regimen for oral contraceptives », *Br J Fam Plann*, vol. 19, 1994, p. 274–275.
32. Miller L, Notter KM. « Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 771–8.
33. Anderson FD, Hait H. « A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive », *Contraception*, vol. 68, 2003, p. 89–96.
34. Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. « Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial », *Contraception*, vol. 67, 2003, p. 9–13.
35. Sulak PJ, Carl J, Gopalakrishnan I, Coffee A, Kuehl TJ. « Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval to manage breakthrough bleeding », *Contraception*, vol. 70, 2004, p. 281–7.
36. Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Willis S. « Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, 2006, p. 935–41.

37. Shulman LP. « The use of triphasic oral contraceptives in a continuous use regimen », *Contraception*, vol. 72, 2005, p. 105–10.
38. Edelman AB, Koontz SL, Nichols MD, Jensen JT. « Continuous oral contraceptives: are bleeding patterns dependent on the hormones given? », *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 657–65.
39. Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D. « The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 34–40.
40. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. « Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 229–34.
41. Coutinho EM, O'Dwyer E, Barbosa IC, Gu ZP, Shaaban MM, bou-Oyoon M et coll. « Comparative study on intermittent versus continuous use of a contraceptive pill administered by vaginal route », *Contraception*, vol. 51, 1995, p. 355–8.
42. Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD, Cedars MI, Smith DL. « Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, 2004, p. 943–51.
43. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. « Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity », *Fertil Steril*, vol. 72, 1999, p. 115–20.
44. Killick SR, Fitzgerald C, Davis A. « Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: effects of low estrogen doses during the hormone-free interval », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, 1998, p. S18–S24.
45. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, Sullivan H, Ludicke F, Muller U et coll. « Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development », *Contraception*, vol. 54, 1996, p. 71–7.
46. Birch RL, Olatunbosun OA, Pierson RA. « Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 235–43.
47. Ruchhoft EA, Elkind-Hirsch KE, Malinak R. « Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous or cyclic oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist », *Fertil Steril*, vol. 66, 1996, p. 54–60.
48. Pierson RA, Archer DF, Moreau M, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. « Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 34–42.
49. Mulders TM, Dieben TO. « Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 865–70.
50. Rosenberg MJ, Burnhill MS, Waugh MS, Grimes DA, Hillard PJ. « Compliance and oral contraceptives: a review », *Contraception*, vol. 52, 1995, p. 137–41.
51. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. « Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation », *Contraception*, vol. 51, 1995, p. 283–8.
52. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. « The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 9, 2004, p. 267–77.
53. Sucato GS, Gerschultz KL. « Extended cycle hormonal contraception in adolescents », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 17, 2005, p. 461–5.
54. Kaunitz AM. « Menstruation: choosing whether . . . and when », *Contraception*, vol. 62, 2000, p. 277–84.
55. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH et coll. « Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial », *Contraception*, vol. 71, 2005, p. 176–82.
56. Veres S, Miller L, Burington B. « A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 555–63.
57. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. « Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users », *Obstet Gynecol*, vol. 95, 2000, p. 261–6.
58. Sibai BM, Odlind V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. « A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. S19–S26.
59. Sillem M, Schneidereit R, Heithecker R, Mueck AO. « Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 8, 2003, p. 162–9.
60. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. « Combination contraceptives: effects on weight », *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD003987.
61. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, LoCoco JM, Friedman AJ. « Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1875–7.
62. Attar E, Bulun SE. « Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects », *Hum Reprod Update*, vol. 12, 2006, p. 49–56.
63. Brosens IA, Pijnenborg R. « Comparative study of the estrogenic effect of ethinylestradiol and mestranol on the endometrium », *Contraception*, vol. 14, 1976, p. 679–85.
64. Vercellini P, De GO, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. « Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 52–61.
65. Vercellini P, Frontino G, De GO, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. « Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 560–3.
66. Vilos GA, Lefebvre G, Graves GR. « Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal. Directives cliniques de la SOGC, n° 106, août 2001 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, 2001, p. 710–16.
67. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrisen M. « Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding », *Obstet Gynecol*, vol. 96, 2000, p. 913–20.
68. Fraser IS, McCarron G. « Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia », *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, vol. 31, 1991, p. 66–70.
69. Friedman AJ, Thomas PP. « Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? », *Obstet Gynecol*, vol. 85, 1995, p. 631–5.
70. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL et coll. « A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata », *Fertil Steril*, vol. 70, 1998, p. 432–9.
71. Rizk DE, Kumar RM. « Congenital afibrinogenemia: treatment of excessive menstrual bleeding with continuous oral contraceptive », *Am J Hematol*, vol. 52, 1996, p. 237–8.
72. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J. « Prise en charge gynécologique et obstétricale des femmes présentant une coagulopathie héréditaire. Directives cliniques de la SOGC, n° 163 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 719–32.
73. Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E, Holleman S, Kuehl TJ. « Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms », *Obstet Gynecol*, vol. 89, 1997, p. 179–83.

74. Silberstein SD, Merriam GR. « Sex hormones and headache », *J Pain Symptom Manage*, vol. 8, 1993, p. 98–114.
75. Somerville BW. « The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine », *Neurology*, vol. 22, 1972, p. 355–65.
76. Herzog AG, Harden CL, Liporace J, Pennell P, Schomer DL, Sperling M et coll. « Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy », *Ann Neurol*, vol. 56, 2004, p. 431–4.
77. Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, Lopez-Vina A et coll. « Near-fatal asthma related to menstruation », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 113, 2004, p. 242–4.
78. Mayer DO. « Vasospastic angina associated with menses », *Arch Intern Med*, vol. 153, 1993, p. 895–6.
79. Mattson RH, Rebar RW. « Contraceptive methods for women with neurologic disorders », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 168, 1993, p. 2027–32.
80. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. « Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval », *Headache*, vol. 47, 2007, p. 27–37.
81. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. « Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, 2006, p. 1311–9.
82. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. « Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder », *Obstet Gynecol*, vol. 106, 2005, p. 492–501.
83. Sveindottir H, Backstrom T. « Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicity and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 79, 2000, p. 405–13.
84. Casper RF, Dodin S, Reid RL. « The effect of 20 mcg ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women », *Menopause*, vol. 4, 1997, p. 139–47.
85. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. « Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 1142–9.
86. Hitchcock CL, Prior JC. « Evidence about extending the duration of oral contraceptive use to suppress menstruation », *Womens Health Issues*, vol. 14, 2004, p. 201–11.
87. Archer DA, Jensen JT, Johnson VJ, Borisute H, Grubb BS, Constantine GD. « Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results », *Contraception*, sous presse.
88. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. « Long-term safety of an extended-cycle oral contraceptive (Seasonale): a 2-year multicenter open-label extension trial », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, 2006, p. 92–6.
89. Shulman LP, Bateman LH, Creinin MD, Cullins VE, Doyle LL, Godfrey E et coll. « Surrogate markers, emboldened and boxed warnings, and an expanding culture of misinformation: evidence-based clinical science should guide FDA decision making about product labeling », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 440–2.
90. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Développement clinique des contraceptifs stéroïdiens féminins*, 4.2, le 29 octobre 2002, page 8.
91. Reid RL, VanVugt DA. « Physiology of menstruation », dans : O'Brien RS, éd. *Premenstrual Syndrome*, 2006.
92. Panser LA, Phipps WR. « Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease », *Contraception*, vol. 43, 1991, p. 91–9.
93. Duncan JA, Levin A. « Sex, haemoglobin and kidney disease: new perspectives », *Eur J Clin Invest*, vol. 35, suppl. 3, 2005, p. 52–7.
94. Collins J, Crosignani PG; ESHRE-Capri Working Group. « Non contraceptive health benefits of combined oral contraceptives », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 513–25.
95. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rosner BA, Hunter DJ et coll. « Oral contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility », *Am J Epidemiol*, vol. 146, 1997, p. 258–65.
96. Farrow A, Hull MG, Northstone K, Taylor H, Ford WC, Golding J. « Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2754–61.
97. Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gumuser G, Onur E, Pinar ED. « Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters », *J Bone Miner Metab*, vol. 23, 2005, p. 476–82.
98. Seeman E. « Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men », *Curr Osteoporos Rep*, vol. 2, 2004, p. 90–6.
99. Seeman E. « Invited review: pathogenesis of osteoporosis », *J Appl Physiol*, vol. 95, 2003, p. 2142–51.
100. Liu JH, Muse KN. « The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 1316–23.
101. Black A. « Consensus canadien sur la contraception—Mise à jour sur l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR). Directives cliniques de la SOGC, n° 174, avril 2006 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 28, 2006, p. 309–13.
102. Prior JC, Kirkland SA, Joseph L, Kreiger N, Murray TM, Hanley DA et coll. « Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study », *CMAJ*, vol. 165, 2001, p. 1023–9.
103. Curtis KM, Martins SL. « Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 470–87.
104. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. « Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 445–69.
105. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. « Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis », *Contraception*, vol. 61, 2000, p. 77–82.
106. d'Arcangues C. « WHO statement on hormonal contraception and bone health », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 443–4.
107. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. « Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 211–30.
108. Farley TM, Meirik O, Marmot MG, Chang CL, Poulter NR. « Oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: impact of duration of use », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 61–5.
109. *What you need to know about cancer: an overview*, site Web du National Cancer Institute. Disponible à : <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/overview/page4>. Consulté le 27 octobre 2006.
110. Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E et coll. « Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 121, 2005, p. 8–17.
111. Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. « Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 817–21.
112. Mant J, Painter R, Vessey M. « Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 105, 1998, p. 890–6.
113. Merz CN, Johnson BD, Berga S, Braunstein G, Reis SE, Bittner V. « Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood

- Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation », *Fertil Steril*, vol. 85, 2006, p. 1425–31.
114. Gillum LA, Johnston SC. « Oral contraceptives and stroke risk: the debate continues », *Lancet Neurol*, vol. 3, 2004, p. 453–4.
 115. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA. « Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group », *Stroke*, vol. 34, 2003, p. 1575–80.
 116. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN et coll. « Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence », *Arch Intern Med*, vol. 164, 2004, p. 741–7.
 117. Trussell J, Jordan B. « Reproductive health risks in perspective », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 437–9.
 118. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. « Risk charts: putting cancer in context », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, 2002, p. 799–804.
 119. Fletcher SW, Elmore JG. « Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 348, 2003, p. 1672–80.
 120. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. « Endometrial cancer and combined oral contraceptives », *Int J Epidemiol*, vol. 17, 1988, p. 263–9.
 121. Jick SS, Walker AM, Jick H. « Oral contraceptives and endometrial cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 82, 1993, p. 931–5.
 122. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. « Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden) », *Cancer Causes Control*, vol. 10, 1999, p. 277–84.
 123. Schlesselman JJ. « Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 1851–63.
 124. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA et coll. « Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk », *Gynecol Oncol*, 2006.
 125. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. « Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer », *Int J Cancer*, vol. 49, 1991, p. 186–90.
 126. Johnson, JV, Grubb GS, Constantine GD. « Endometrial biopsy following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90mcg/ethinyl estradiol 20mcg », *Contraception*, vol. 75, 2007, p. 23–6.
 127. Bulten J, Grefte J, Siebers B, Dieben T. « The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and endometrial biopsy », *Contraception*, vol. 72, n° 5, nov. 2005, p. 362–5.
 128. Gross TP, Schlesselman JJ. « The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 83, 1994, p. 419–24.
 129. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R et coll. « Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions », *Am J Epidemiol*, vol. 152, 2000, p. 233–41.
 130. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. « Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer », *Int J Cancer*, vol. 49, 1991, p. 191–5.
 131. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. « Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 8–14.
 132. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. « Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study », *Cancer Causes Control*, vol. 16, 2005, p. 1059–63.
 133. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. « BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use », *Breast*, vol. 14, 2005, p. 264–8.
 134. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et coll. « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 1085–92.
 135. Smith JS, Green J, Berrington de GA, Appleby P, Peto J, Plummer M et coll. « Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review », *Lancet*, vol. 361, 2003, p. 1159–67.
 136. de Villiers EM. « Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma », *Int J Cancer*, vol. 103, 2003, p. 705–8.
 137. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. « Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology », *Int J Cancer*, vol. 117, 2005, p. 1007–12.
 138. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE et coll. « Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women », *Br J Cancer*, vol. 88, 2003, p. 50–7.
 139. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, Borg A, Olsson H. « Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing », *Eur J Cancer*, vol. 41, 2005, p. 2312–20.
 140. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. « Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 13, 2004, p. 1558–68.
 141. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE et coll. « Breast cancers among very young premenopausal women (United States) », *Cancer Causes Control*, vol. 14, 2003, p. 151–60.
 142. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies », *Lancet*, vol. 347, 1996, p. 1713–27.
 143. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et coll. « Oral contraceptives and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 2025–32.
 144. Vessey M, Painter R, Yeates D. « Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking », *Lancet*, vol. 362, 2003, p. 185–91.
 145. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. « Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study », *BMJ*, vol. 318, 1999, p. 96–100.
 146. Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M, Gupte S, Nevrekar P. « The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India », *BJOG*, vol. 113, 2006, p. 453–63.
 147. Santer M, Warner P, Wyke S. « A Scottish postal survey suggested that the prevailing clinical preoccupation with heavy periods does not reflect the epidemiology of reported symptoms and problems », *J Clin Epidemiol*, vol. 58, 2005, p. 1206–10.
 148. Shapley M, Jordan K, Croft PR. « An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community », *Br J Gen Pract*, vol. 54, 2004, p. 359–63.
 149. Widholm O. « Dysmenorrhea during adolescence », *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, vol. 87, 1979, p. 61–6.
 150. Pullon S, Reinken J, Sparrow M. « Prevalence of dysmenorrhoea in Wellington women », *NZ Med J*, vol. 101, 1988, p. 52–4.

151. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R et coll. « Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 765–70.
152. Curtis KM, Hillis SD, Kieke BA Jr, Brett KM, Marchbanks PA, Peterson HB. « Visits to emergency departments for gynecologic disorders in the United States, 1992–1994 », *Obstet Gynecol*, vol. 91, 1998, p. 1007–12.
153. Cote I, Jacobs P, Cumming DC. « Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 343–8.
154. Cote I, Jacobs P, Cumming D. « Work loss associated with increased menstrual loss in the United States », *Obstet Gynecol*, vol. 100, 2002, p. 683–7.
155. Kristjansdottir J, Johansson ED, Ruusuvaara L. « The cost of the menstrual cycle in young Swedish women », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 5, 2000, p. 152–6.
156. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. « Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea », *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, CD002120.
157. Trussell J, Leveque JA, Koenig JD, London R, Borden S, Henneberry J et coll. « The economic value of contraception: a comparison of 15 methods », *Am J Public Health*, vol. 85, 1995, p. 494–503.
158. Chiou CF, Trussell J, Reyes E, Knight K, Wallace J, Udani J et coll. « Economic analysis of contraceptives for women », *Contraception*, vol. 68, 2003, p. 3–10.
159. Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerty CG, Speroff L, Speroff T. « Costs and net health effects of contraceptive methods », *Contraception*, vol. 69, 2004, p. 447–59.
160. Schwartz JL, Creinin MD, Pymar HC. « The trimonthly combination oral contraceptive regimen: is it cost effective? », *Contraception*, vol. 60, 1999, p. 263–7.
161. Braunstein JB, Hausfeld J, Hausfeld J, London A. « Economics of reducing menstruation with trimonthly-cycle oral contraceptive therapy: comparison with standard-cycle regimens », *Obstet Gynecol*, vol. 102, 2003, p. 699–708.
162. Organisation mondiale de la santé. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, 3^e éd., Genève : WHO, 2004. Disponible à : <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/summary.html>. Consulté le 2 mai 2007.
163. Miller L, Notter KM. « Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: A randomized controlled trial », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 771–8.
164. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, Cushman LF, Tiezzi L, Murphy PA. « Quick start: novel oral contraceptive initiation method », *Contraception*, vol. 66, 2002, p. 141–5.
165. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. « Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive », *Contraception*, vol. 73, 2006, p. 488–92.
166. Murthy AS, Creinin MD, Harwood B, Schreiber CA. « Same-day initiation of the transdermal hormonal delivery system (contraceptive patch) versus traditional initiation methods », *Contraception*, vol. 72, 2005, p. 333–6.
167. Salonen RH, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. « Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium », *Epidemiology*, vol. 12, 2001, p. 456–60.
168. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP. « Oral contraceptive use and myocardial infarction », *Contraception*, vol. 57, 1998, p. 143–55.
169. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. « Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age », *Stroke*, vol. 28, 1997, p. 280–3.
170. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. « Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study », *Circulation*, vol. 113, 2006, p. 1564–71.
171. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. « Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, 2005, p. 3863–70.
172. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Med Assoc J* 2003;169(3):207-8.

