



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



## ÉTAT DES CONNAISSANCES

# Mise au point sur la contraception progestative Update on the progestin-only contraception

P. Madelenat<sup>a,b,\*</sup>, M. Koskas<sup>c</sup>, Groupe de réflexion sur la contraception progestative<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Clinique de la Muette, 46, rue Nicolo, 75016 Paris, France

<sup>b</sup> Clinique Hartmann, rue des Dames-Augustines, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

<sup>c</sup> Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Reçu le 15 mai 2008 ; avis du comité de lecture le 30 mai 2008 ; définitivement accepté le 17 juin 2008

Disponible sur Internet le 27 septembre 2008

### MOTS CLÉS

Contraception progestative ;  
Mécanismes d'action ;  
Efficacité ;  
Sein ;  
Os ;  
Risques thromboemboliques cardiovasculaires et métaboliques ;  
Poids ;  
Tolérance ;  
Indications ;  
Contre-indications ;  
Allaitement ;  
Effets secondaires

**Résumé** Bien qu'elle demeure relativement mal cernée, l'utilisation des progestatifs au sein des différentes contraceptions augmente régulièrement en France (particulièrement le dispositif intra-utérin, l'implant sous-cutané et les microprogestatifs). Sa prescription se fait dans un certain nombre de cas hors des indications d'autorisation de mise sur le marché (particulièrement pour les macroprogestatifs) et elle regroupe une grande variété de molécules, voies d'administration et posologies. Pour ces raisons, un comité d'experts a été réuni et a répondu aux 35 questions posées par un comité d'organisation. Le choix de ces questions était largement inspiré des points litigieux ou peu consensuels rencontrés en pratique clinique courante lors de la prescription d'une contraception progestative. Les réponses apportées ont été largement basées sur les données issues de la littérature médicale. Dans les cas où l'absence d'étude ne permettait pas de répondre de façon formelle à la question posée, le comité d'experts a proposé la réponse la plus consensuelle possible. L'ensemble des réponses apportées par le comité d'experts a ensuite été soumis à un comité d'évaluation avant validation finale du document. La contraception progestative présente différents niveaux d'action (local et/ou central), variables d'une molécule à l'autre. Elle bénéficie d'une efficacité satisfaisante (celle des macroprogestatifs n'a jamais été évaluée) mais suppose le respect de schéma posologique strict (en particulier pour la contraception microprogestative). Il n'a jamais été mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer du sein par l'utilisation de contraception progestative. Cependant, pour plusieurs raisons, l'interprétation des études portant sur le sujet doit rester prudente. Si les effets souvent mal connus des différents progestatifs sur la densité minérale osseuse semblent pouvoir

\* Auteur correspondant.

<sup>1</sup> Groupe de réflexion : Dr Gabriel André, Pr Léon Boubli, Dr Nathalie Chabbert-Buffet, Pr Sophie Christin-Maitre, Dr Jacqueline Conard, Pr Didier Dewailly, Dr Marc Espié, Pr Hervé Fernandez, Dr Olivier Garbin, Dr Olivier Graesslin, Dr Christian Jamin, Dr Pierre Khalifa, Dr Brigitte Letombe, Pr Pierre Mares, Pr Israël Nisand, Dr Sophie Ouzounian, Dr Clara Pelissier, Dr Geneviève Plu-Bureau, Dr David Serfaty.

varier selon les molécules, en particulier en raison du taux d'estradiol plasmatique qu'elles induisent, il n'existe pas d'argument direct pour considérer la contraception progestative comme facteur de risque de fracture osseuse. Concernant le risque de maladie thromboembolique veineuse, les progestatifs seuls ne sont pas considérés comme un facteur de risque. La contraception progestative est recommandée : lors d'une mauvaise tolérance des estrogènes exogènes ; pour contrebalancer une hyperestrogénie endogène ; en cas de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire aux estroprogestatifs ; en cas de fluctuations hormonales à l'origine de dysphories prémenstruelles ou de migraines cataméniales. Enfin, la contraception progestative constitue une contraception de choix dans certaines situations particulières (allaitement, adénomyose...).

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

## KEYWORDS

Progestogen only contraception;  
Mechanism of actions;  
Efficacy;  
Breast;  
Bones;  
Thromboembolic risks;  
Cardiovascular and metabolic risks;  
Weight;  
Tolerance;  
Indications;  
Contraindications;  
Breast feeding;  
Sides effects

**Summary** Despite the lack of complete data concerning their effects, the use of progestin-only contraception is increasing in France (particularly the intra-uterine device, the subdermal implantation, and microprogestins). These prescriptions include a broad range of molecules and administration of doses. In some cases, prescriptions of progestogens are made out of the marketing authorisation indications (especially for macroprogestins). For all of these reasons, an Expert Advisory Board has been set up in order to answer the 35 questions addressed by an Expert Organization Board. The choice of these questions was based on controversial or non-consensual points usually encountered in everyday clinical practice. When possible, answers given were strongly supported by data issued from medical literature. In situations where clinical studies were lacking, the Expert Advisory Board answered in the most consensual way. All answers given by the Expert Advisory Board were subsequently submitted to the Expert Assessment Board before the latest validation of this document. The progestogen only contraception has different levels of action (local and/or central) which may vary from one drug to another. Its prescription is granted satisfactory efficacy (the macroprogestins' efficacy has never been evaluated) but requires a strict pill-taking routine (especially for the microprogestin contraception). It has never been demonstrated that the use of progestogen is associated with an increased risk of breast cancer. Nevertheless, analysis of breast cancer and progestogen studies should be carried out carefully. Even though the effects, often misunderstood, of the different progestogens on mineral bone density are likely to vary according to the molecules, in particular due to the plasma estradiol level, there is no direct argument for considering the progestin only contraception as a fracture risk factor. As for the venous thromboembolism risk, progestogens are not considered to be risk factors. The progestogen only contraception is advised in the following cases: bad tolerance of exogenous oestrogens; in order to counteract an endogenous hyperoestrogenesis; metabolic or cardiovascular contraindications to estroprogestin; hormonal fluctuations generating premenstrual dysphoria or catamenial headaches. Lastly, the progestin-only contraception should be used as a prime contraception in some particular situations (breast feeding, adenomyosis...).

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

## Liste des abréviations utilisées

ACM:	acétate de chlormadinone	IGF-II:	<i>insuline-like growth factor II</i>
AMM:	autorisation de mise sur le marché	IL6:	interleukin 6
Anaes:	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	IP:	indice de Pearl
BRCA:	<i>Breast Cancer</i>	IVG:	interruption volontaire de grossesse
DIU:	dispositif intra-utérin	LDL:	<i>low density lipoproteins</i>
DIU-Cu:	dispositif intra-utérin au cuivre	LH:	<i>luteinizing hormone</i> (hormone lutéinisante ou lutéinique)
DMO:	densité minérale osseuse	LNG:	lévonorgestrel
DMPA:	acétate de médroxyprogestérone – dépôt égal à retard	OMS:	Organisation mondiale de la Santé
GEU:	grossesse extra-utérine	SHBG:	<i>sex hormone-binding globulin</i>
HDL:	<i>high density lipoproteins</i>	SIU:	système intra-utérin
IBCCS:	International BRCA1/2 Carrier Cohort Study	SOS:	<i>speed of sound through bone</i>
		SPRM:	<i>selective progesterone receptor modulator</i> (modulateur sélectif de récepteur de la progestérone)

## Méthode générale

Le présent document a pour objectif de constituer, en fonction de l'état actuel des connaissances, une mise au point sur la contraception progestative.

Cette mise au point résulte de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prend en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des éventuels produits concernés.

Les laboratoires Organon Schering Plough sont à l'initiative de ce projet et ont apporté leur soutien financier à ce travail. Ils n'ont pris part à aucun comité.

Pour constituer les différents comités (comité d'organisation, comité d'experts et comité d'évaluation) et participer à l'élaboration de cette mise au point, des praticiens de différentes spécialités ont été contactés.

Le modérateur du comité d'experts a défini le thème à traiter.

Le comité d'organisation, à partir de ce thème général, a défini les interrogations actuelles des médecins et a établi une liste de questions auxquelles il a été demandé au comité d'experts de répondre.

Les membres du comité d'organisation ont également défini la recherche de la littérature médicale, l'ont identifiée et ont préparé le dossier de travail qui a été adressé aux membres du comité d'experts.

Les membres du comité d'experts se sont réunis et ont effectué une analyse critique de la littérature et des données qui leur avaient été soumises.

Ils ont échangé, discuté, confronté leurs expériences et exposé différentes problématiques pour constituer cette mise au point et effectuer ainsi une synthèse de leurs connaissances actuelles. Le document a été rédigé par un secrétaire de séance, sous la direction du modérateur du groupe et validé par chaque expert. Ceux-ci ont également complété la bibliographie lorsqu'ils l'ont jugé utile.

Le texte a été ensuite soumis aux membres du comité d'évaluation qui ont effectué leurs remarques et leurs amendements par écrit.

Le comité d'experts, après étude des commentaires des différents membres du comité d'évaluation, a donné une validation finale du document. C'est ce travail qui vous est présenté ci-dessous.

La liste complète des 35 questions qui ont été adressées au comité d'experts se trouve en annexe.

## En préambule et avant de poser les questions...

Le comité d'organisation précise les points suivants.

En matière de contraception progestative, le praticien peut être amené à utiliser des molécules très différentes, tant par leurs modes d'action que par leurs modalités d'administration. Pour ces contraceptifs progestatifs, prescrits en première intention ou en alternative aux estroprogestatifs, un certain nombre de questions demeurent sans réponse, même si la littérature médicale s'enrichit régulièrement de nouvelles connaissances.

Les questions posées dans cette mise au point concernent l'ensemble des produits utilisés en matière de contraception progestative, à savoir les macroprogestatifs, les micro-

progestatifs, le système intra-utérin au lévonorgestel et l'implant.

## En préambule et avant de répondre aux questions...

Le comité d'experts rappelle les points suivants :

- la contraception progestative est une contraception relativement mal évaluée en France ;
- sa prescription s'effectue pour un certain nombre de cas hors des indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des produits (particulièrement pour les macroprogestatifs) ;
- il existe dans le monde une disparité concernant le choix des molécules utilisées, leurs voies d'administration et leur posologie (exemple : les progestatifs injectables) ;
- dans un marché relativement stable, l'utilisation des progestatifs au sein des différentes contraceptions augmente régulièrement (particulièrement le dispositif intra-utérin, l'implant sous-cutané et un microprogestatif) ;
- la tolérance relative des progestatifs et leurs effets secondaires justifient le recours à une mise au point pour préciser, ou développer, les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (2004) en matière de contraception ;
- les réponses apportées par le comité d'experts aux questions posées sont basées sur une littérature relativement lacunaire en particulier pour certaines molécules, qui intègre, de plus, un certain nombre de données relatives à des molécules peu ou pas utilisées en France.

## Mode d'action et efficacité de la contraception progestative

### Quel est le mode d'action des différents types de contraception progestative ?

La contraception progestative entraîne :

- une modification de la glaire cervicale ;  
La glaire cervicale s'épaissit, sa structure moléculaire s'altère, sa viscosité et sa cellularité augmentent. Elle devient ainsi inapte au passage des spermatozoïdes (réduction de leur pénétration et de leur mobilité) [1].
  - une modification de la réceptivité endométriale (action antinidatoire) par le biais de modifications [2,3]
    - histologiques (atrophie endométriale, diminution du nombre et du diamètre des glandes),
    - vasculaires (réduction de la vascularisation et augmentation des microvaisseaux anormaux),
    - des marqueurs dits d'implantation (telle que la glycoline A).
- En présence d'un système intra-utérin (SIU) progestatif, ces modifications endométriales sont plus marquées et touchent toute la hauteur de l'endomètre avec, de surcroît, une augmentation des cellules inflammatoires au sein du stroma [4,5]. Par ailleurs, certaines femmes présentent une anovulation (15%) avec le SIU proges-

taf pour lequel la dose délivrée est de 20 µg/jour [4].

Pour les SIU, il existe une toxicité spermatique directe en sus d'un phénomène inflammatoire local.

- une réduction de la mobilité tubaire et de l'action ciliaire ;
- un blocage du pic ovulatoire de l'hormone lutéinique (LH) pour certaines molécules (très inconstant pour le SIU au lévonorgestrel et pour la plupart des microprogestatifs) et un effet antigonadotrope plus ou moins profond (essentiellement décrit pour les macroprogestatifs, un microprogestatif et l'implant) ; cet effet est moins documenté et soumis à une grande variabilité interindividuelle [6].
  - Pour les macroprogestatifs, en sus de l'effet hypothalamique, il semble que soit associé un blocage pituitaire [6,7]. Cet effet suppose le respect d'un schéma thérapeutique pour lequel la fenêtre d'arrêt ne dépasse pas approximativement sept jours.
  - Pour les microprogestatifs, le blocage de l'ovulation semble supérieur à 95 % avec 75 µg de desogestrel [8,9]. En revanche, le blocage est inconstant avec les autres microprogestatifs [10,11]. Ainsi, la prise de ces dernières contraceptions microprogestatives non anti-ovulatoires impose le respect des horaires, avec un délai de tolérance à l'oubli de trois heures. Pour le desogestrel, cette tolérance à l'oubli est étendue à 12 heures.

### Quelle est l'efficacité des différents modes de contraception progestative, y compris les macroprogestatifs et quels sont leurs indices de Pearl (IP) respectifs ?

Il importe ici de distinguer l'indice de Pearl théorique ou optimal (observé dans les essais cliniques) et le taux d'efficacité observé en pratique courante. Cette distinction est particulièrement pertinente en matière de contraception progestative en raison du taux important d'abandon pour certaines méthodes (Tableau 1) et de la faible flexibilité de prise des microprogestatifs non anti-ovulatoires.

Concernant la contraception macroprogestative, il n'existe pas de donnée validée disponible sur son efficacité bien qu'elle soit largement utilisée en France dans cette indication. L'évaluation de l'efficacité de la contraception macroprogestative ne peut être qu'extrapolée, à partir des études ayant démontré l'effet antigonadotrope [12–14]. L'efficacité des autres méthodes contraceptives progestatives est indiquée dans le Tableau 2.

### Sur quels arguments considère-t-on que les macroprogestatifs ont une efficacité contraceptive ? Peut-on les prescrire dans un seul but contraceptif ?

Malgré l'absence de données chiffrées, les échecs semblent rares avec les macroprogestatifs (avis d'experts).

Dans l'optique contraceptive, la prescription d'un macroprogestatif suppose le respect d'un schéma posologique strict (cf. ci-dessus).

Par ailleurs, la contraception macroprogestative ne devrait pas être prescrite chez une femme sans contre-indication – ou intolérance – à la contraception estroprogestative ou en cas de refus de cette contraception ou encore en l'absence d'indications spécifiques.

### Les systèmes intra-utérins (SIU) au progestatif (lévonorgestrel) sont-ils plus efficaces sur le plan contraceptif que les dispositifs intra-utérins au cuivre (DIU-Cu) ?

L'efficacité des DIU au cuivre est relativement comparable à celle du SIU au lévonorgestrel [15].

Cette comparaison suppose une observance (intégrant la poursuite du DIU choisi) identique pour les deux méthodes ainsi qu'un taux d'expulsion similaire.

Certaines études antérieures ont évoqué la supériorité en terme d'efficacité du SIU au lévonorgestrel par rapport à celle du DIU au cuivre [16,17]. Mais toutes retrouvent un taux de grossesse cumulé inférieur à 2 % à cinq ans [18].

### Quelles sont les interactions médicamenteuses possibles avec la contraception progestative ?

Il n'existe pas d'argument pour distinguer les progestatifs des estroprogestatifs en matière d'interaction médicamenteuse [19,20]. Ainsi, la substitution d'un estroprogestatif par un progestatif seul (notamment par une pilule microprogestative) n'est pas justifiée si le but recherché est d'éviter la perte de l'effet contraceptif en cas d'association à un autre traitement.

Cette remarque ne concerne pas les SIU au lévonorgestrel (LNG). Dans le cas du Mirena®, il n'existe pas d'interaction entre l'action contraceptive et les anti-convulsivants par exemple [21]. Pour la contraception macroprogestative, la proposition couramment utilisée, et consistant à doubler les doses afin de conserver les propriétés contraceptives en cas d'association aux médicaments inducteurs enzymatiques, n'a fait l'objet d'aucune étude validée.

Si les progestatifs seuls n'inhibent pas le cytochrome P450 [22], certains médicaments créent une induction enzymatique qui diminue la biodisponibilité du progestatif contenu dans les contraceptifs oraux. Les taux sériques de progestatif libre seraient diminués de façon importante en raison d'une augmentation du taux de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG, protéine porteuse des stéroïdes sexuels) [23] et de l'accélération du métabolisme du progestatif contenu dans les contraceptifs, diminuant ainsi leur efficacité.

Les médicaments concernés par cette interaction sont :

- **les anticonvulsivants** : la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne (Dilantin®), le phénobarbital, la primidone (Mysoline®) et possiblement l'éthosuximide (Zarontin®) [24] ;
- **la rifampicine** : lorsqu'une patiente est sous rifampicine, l'induction enzymatique est si importante que même un traitement d'à peine quelques jours (deux) nécessite

**Tableau 1** Efficacité et taux de continuation des méthodes contraceptives (États-Unis).  
*Efficacy and continuation rates for contraceptive methods (USA).*

Méthode	% de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle durant la 1 <sup>re</sup> année d'utilisation		% de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après 1 an d'utilisation
	Emploi habituel	Utilisation parfaite	
Pilule combinée et micropilule progestative	8	0,3	68
AMPR (Depo-Provera®)	3	0,3	56
Implants LNG (Norplant®, Norplant-2/Jadelle®)	0,05	0,05	84
DIU au LNG-SIU (Mirena®)	0,1	0,1	81
DIU Cu	0,8	0,6	78

Source : Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2005, d'après J. Trussel.

une protection supplémentaire (préservatifs par exemple) qui devra être maintenue jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement [25];

- **les antifongiques** : l'induction enzymatique provoquée par la griséofulvine est moins importante que celle créée par la rifampicine. Par ailleurs, ce médicament est rarement prescrit et a été progressivement remplacé par d'autres antifongiques;
- **les antibiotiques** : l'efficacité du Micronor®, du Norplant® et du Dépo-Provera® n'est pas affectée par les antibiotiques. En effet, les progestatifs contenus dans ces contraceptifs sont actifs dans leur forme originale sans qu'il soit nécessaire de recourir à la recirculation entéro-hépatique [26];
- **les antirétroviraux** : inducteurs enzymatiques et notamment les molécules suivantes : lopinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir [27];
- **le millepertuis** : en raison de son effet inducteur enzymatique, la prise de millepertuis s'accompagne d'un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet contraceptif.

## Contraception progestative et sein

### Quel est l'impact de la contraception progestative sur : Le sein normal et la densité mammaire ? Les pathologies mammaires ? Le cancer ?

#### Sein normal et densité mammaire

Les résultats des travaux menés chez les femmes ayant reçu des traitements substitutifs avec association d'estrogènes et de progestatifs après la ménopause [28] ne sont pas extrapolables à l'impact de la contraception progestative sur le sein normal et la densité mammaire.

Il n'existe pas d'étude relative aux modifications du sein normal et de la densité mammaire sous contraception progestative.

Il existe, en revanche, des données sur des marqueurs cliniques du sein tels que les tensions mammaires ou l'existence de mastodynies. Ces marqueurs sont recueillis systématiquement dans les études cliniques ayant permis d'obtenir l'AMM et de calculer les indices de Pearl. Les

**Tableau 2** Progestatifs disposant d'une AMM pour la contraception.  
*Progestagens with indication for contraception in their marketing autorisation.*

Type	Nom commercial	Progestatif	Dose (mg)	IP (expérimental)
À faible dose	Cerazette®	Desogestrel	0,075	0,52%
	Exluton®	Lynestrénol	0,5	0,56%
	Microval®	Lévonorgestrel	0,003	Environ 1%
	Milligynon®	Noréthistérone	0,6	0,85%
	Ogylone®	Norgestriénone	0,35	ND
	Macroprogestatif	Orgamétril®	Lynestrénol	5
	Primolut-nor®	Noréthistérone	10	—
Injectable	Dépo-Provera®	Médoroxprogestérone	150	0,3%
Implant	Implanon®	Etonorgestrel	68	0,06%

IP : indice de Pearl. Sources : (1) Service de recommandations professionnelles de l'Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004. (2) Données issues de l'enquête « Implanon® : difficultés d'insertion et de retrait, échecs contraceptifs\* » [140].

tensions mammaires et/ou mastodynies sont des effets indésirables considérés comme fréquents avec l'utilisation des contraceptions microprogestatives même à doses antigonadotropes (AMM Implanon® par exemple). Les contraceptions macroprogestatives sont plutôt évaluées dans le sens d'une amélioration de ces mastodynies.

### Pathologies mammaires

Bien que très prescrits pour traiter les mastodynies ou les mastopathies bénignes, les progestatifs ont été peu étudiés dans le cadre d'essais randomisés bien conduits.

Le nombre des patientes incluses dans les essais randomisés est souvent très faible. En France, les progestatifs ont été étudiés dans le cadre de cohortes de suivi.

Un essai randomisé en double insu avec de la progestérone micronisée orale (qui n'est pas une contraception progestative) incluant 24 femmes a montré des effets bénéfiques sur certaines composantes du syndrome prémenstruel mais aucune différence statistiquement significative concernant les mastodynies [29].

De même, plusieurs études se sont intéressées aux conséquences des progestatifs oraux sur les mastodynies [30–32] et aucune d'entre elles n'a retrouvé une amélioration clinique significative par rapport au placebo. Ces études n'utilisaient pas le progestatif selon un schéma contraceptif, mais en lutéomimétique, donc sur une durée trop courte.

Dans un essai ouvert non comparatif sur 409 patientes présentant des mastodynies ou une mastopathie bénigne, F. Lavieille a mis en évidence une réduction des mastodynies (disparition dans 64% des cas), des mastopathies (disparition dans 25% des cas), des douleurs à la palpation (disparition dans 69% des cas) et de la tension mammaire à la palpation (disparition dans 70% des cas) par la promégestone à 0,5 mg/jour, du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle [33]. Cependant, ces résultats n'étaient pas comparés à ceux obtenus dans un groupe traité par placebo.

Chez 671 femmes avec une contraception par acétate de médroxyprogestérone injectable, appariées à 1433 témoins, Euhus et al. ont mis eux aussi en évidence une réduction des mastodynies sous progestatifs (9 versus 21% chez les témoins,  $p < 0,001$ ) [34].

Dans l'étude randomisée en double insu menée par Pons et al., 21 femmes ont reçu pendant 20 jours soit 5 mg d'acétate de nomégestrol pendant quatre cycles soit un comprimé placebo. Douleurs spontanées, provoquées, placards mastosiques ont été significativement diminués sous progestatif, de même que les répercussions mammographiques (avec réduction de la densité mammaire) [35].

Ainsi, si nous manquons toujours de certitude sur l'effet des progestatifs prescrits à visée contraceptive, que ce soit sur les mastodynies ou les mastopathies bénignes, en raison des problèmes méthodologiques des différentes études publiées à ce jour, la clinique semble montrer un effet bénéfique. De plus, il n'existe aucune étude concernant les effets des contraceptions progestatives ayant l'AMM sur les mastopathies bénignes ou les mastodynies.

### Cancer du sein [36]

*Contraception microprogestative.* Compte tenu de leur faible utilisation, peu d'études ont analysé l'impact

des microprogestatifs sur le risque de cancer du sein. Cependant, la méta-analyse d'Oxford a montré l'absence d'augmentation significative de risque de cancer du sein chez les femmes traitées par microprogestatifs ( $RR = 1,12 \pm 0,064$  avec un  $RR = 1,19 \pm 0,153$  pour les utilisatrices de plus de quatre ans) [37].

Ces résultats sont comparables à ceux observés avec les pilules classiques estroprogestatives. L'étude NOWAC (étude de cohorte norvégienne) [38] et l'étude conjointe suédoise–norvégienne : the Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study [39] confirment ces résultats et ne mettent pas en évidence un effet de la durée pour ce type de contraception.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats doit rester prudente compte tenu des faibles effectifs analysés et de la faible puissance pour l'évaluation précise du risque de cancer du sein.

*Contraception macroprogestative.* Dans une étude de cohorte (1150 femmes recrutées entre 1976 et 1979 et présentant une mastopathie bénigne ou une mastodynie), les progestatifs ont été divisés en deux classes : les dérivés de la 19 nortestostérone (à dose antigonadotrope) et les autres progestatifs [40,41]. Les résultats ont montré que la 19 nortestostérone était significativement associée à une diminution du risque de cancer du sein. Cette diminution était d'autant plus importante que la durée d'utilisation était longue (test de tendance linéaire  $p < 0,02$ ). L'utilisation des autres progestatifs n'était pas associée à une modification de risque de cancer du sein ; concernant cette dernière catégorie, le recul d'utilisation n'était pas suffisant pour obtenir une bonne estimation de ce risque.

Par ailleurs, le recueil des données ne permettait pas de distinguer les schémas thérapeutiques utilisant des progestatifs à doses antigonadotropes (20 jours par cycle) des utilisations de progestatifs à doses substitutives (dix jours par cycle). Ces résultats suggèrent donc que certaines catégories de progestatifs utilisées à doses antigonadotropes pourraient avoir un effet bénéfique sur le risque de cancer du sein, chez des femmes présentant une mastopathie bénigne.

Les premières analyses des données à 20 ans de cette cohorte vont dans le même sens que celles à dix ans de suivi.

L'étude de cohorte E3N (73 664 femmes suivies sur neuf ans en moyenne) s'est plus particulièrement intéressée aux femmes âgées entre 40 et 50 ans [42]. Les résultats ont montré que l'utilisation de macroprogestatif n'était pas associée au risque de cancer du sein ( $RR = 1,01, 0,93-1,11$ ). En revanche, ce risque augmentait avec la durée du traitement pour atteindre 1,13 (non significatif) après 4,5 ans d'utilisation. Pour les femmes poursuivant toujours une thérapie progestative au moment du diagnostic de cancer du sein, ce risque atteignait 1,44 (1,03–2,00) après 4,5 ans d'utilisation.

Cette étude ne distingue pas les schémas d'utilisation aux doses soit antigonadotropes, soit substitutives de ces thérapeutiques progestatives, ni les antécédents familiaux et génétiques de ces patientes, ni les causes mammaires de ces traitements progestatifs. Il est donc difficile, dans cette étude, de conclure à l'impact de la contraception macroprogestative sur le risque de cancer du sein.

**Contraception injectable.** La méta-analyse d'Oxford a estimé un risque poolé à partir des données de deux études [37]. Ainsi, 339 cas de cancer du sein et 1935 femmes témoins ont été analysés. Aucune augmentation significative du risque n'a été observée. Aucun effet concernant la durée de ce type de contraception n'a été démontré.

L'étude de Shapiro et al., analysant des données sud-africaines, avec 484 cas de cancer du sein et 318 femmes témoins, confirme ces résultats [43].

The CARE Study, étude de cas-témoins américaine, a comparé 4574 cas de cancer du sein à 4682 femmes témoins [44]. Aucune augmentation significative du risque de cancer du sein n'a été observée sous contraception progestative injectable. Il existe cependant un effet significatif concernant la durée mais qui semble lié à un risque significativement abaissé pour les femmes ayant utilisé moins de six mois ce type de contraception (0,60 [IC95 = 0,37–0,98]). Le calcul repose sur 26 cas et 44 femmes témoins.

**Implants sous-cutanés.** L'étude « the CARE Study » a permis de fournir des résultats concernant la contraception par implant (Norplant®) [41]. Cependant, les données concernaient très peu de femmes utilisatrices (cinq cancers du sein et sept femmes témoins). L'*odds-ratio* de cancer du sein était de 0,67 (0,21–2,13). Aucune augmentation significative du risque de cancer du sein n'a été retrouvée dans diverses publications [45], mais le recul est probablement insuffisant pour pouvoir conclure.

Concernant l'implant à l'étonorgestrel, aucune étude épidémiologique étudiant le risque de cancer du sein n'a analysé ce contraceptif relativement récent.

**SIU au LNG.** Dans une étude finlandaise ayant comparé l'incidence nationale du cancer du sein à celle de 17 360 femmes utilisatrices de SIU au LNG, aucune différence significative n'a été observée entre les deux populations [46]. Cependant, ce type d'étude reste d'un niveau de preuve assez faible car elle ne permet pas de prendre en compte les principaux facteurs de risque de cancer du sein et est associée à un taux important de « perdues de vue ».

**Peut-on prescrire une contraception progestative chez une femme ayant : Un antécédent de lésion mammaire bénigne ? Un antécédent de lésion à risque ? Un antécédent personnel de cancer ? Un antécédent familial de cancer (femme mutée) ?**

**Antécédent de lésion mammaire bénigne**

Il n'existe pas, dans ce cas, de contre-indication démontrée à la prescription d'une contraception progestative quelle qu'elle soit.

**Antécédent de lésion à risque**

Le groupe d'experts a ici retenu comme définition de la lésion à risque : les hyperplasies atypiques (en excluant les carcinomes in situ) pour lesquelles il n'existe aucune donnée scientifique validée. L'absence d'effet dose des progestatifs sur le cancer du sein après la ménopause contre-indiquerait en théorie leur prescription en contraception progestative, y compris faiblement dosée, chez les patientes présentant

une hyperplasie atypique. Devant l'absence d'effet dose démontré, cette précaution d'emploi doit être étendue aux microprogestatifs et au Mirena®.

Cependant, celle-ci peut sembler légitime dans un but symptomatique à dose macroprogestative, mais en aucun cas à visée préventive.

**Antécédent personnel de cancer**

Les recommandations officielles basées sur un principe de précaution contre-indiquent l'emploi des progestatifs contraceptifs chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein [47,48].

Ainsi, il semble qu'en l'absence de données clairement établies, leur prescription ne se conçoive que dans des cas très particuliers. Devant l'absence d'effet dose démontré, cette précaution d'emploi doit être étendue au SIU au LNG et aux microprogestatifs.

**Antécédent familial de cancer avec un risque calculé supérieur à 20% ou chez une femme présentant une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire (mutations de BReast CAnCER1, BReast CAnCER2 [BRCA1, BRCA2])**

La contraception orale estroprogestative n'est pas contre indiquée en cas de mutation des gènes *BRCA1* ou 2 [49]. Cela peut être étendu aux contraceptions progestatives. Cependant, chez les femmes à haut risque génétique, on ne peut pas recommander une prescription progestative préférentielle par rapport à la contraception orale estroprogestative en l'absence de donnée scientifique claire sur la question. Celle ci est proposée, comme chez les femmes ne présentant pas de mutations prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire, en seconde (ou nième) intention en cas de contre-indication et/ou d'intolérance aux autres moyens contraceptifs.

L'étude des patientes *BRCA1/2* (BReast CAnCER 1 et 2) suivies au sein de la cohorte International *BRCA1/2* Carrier Cohort study (IBCCS) (1 593 patientes) incite particulièrement à la prudence. Elle retrouve en effet une majoration du risque de cancer du sein chez les patientes ayant déjà pris une contraception orale (RR=1,47; 95% CI, 1,16 à 1,87). Le risque ne dépend ni du délai depuis l'arrêt de la contraception, ni de l'âge au moment de la prise, ni de l'année calendaire à laquelle la contraception a été initiée. En revanche, une longue durée de la prise, notamment avant la première grossesse, est associée à une augmentation du risque pour *BRCA1*, RR=1,49 (1,05–2,11), pour *BRCA2*, RR=2,58 (1,21–5,49) [50].

Quand la prescription progestative est choisie, la prescription d'un progestatif, dont l'assurance du blocage de l'ovulation est certaine, doit être préférée en raison du risque de cancer de l'ovaire associé aux mutations *BRCA 1* et 2, et en raison de l'effet protecteur démontré de la contraception estroprogestative antigonadotrope dans la population générale [51]. Cependant, peu de données sont disponibles concernant l'effet protecteur sur le cancer de l'ovaire de la contraception progestative antigonadotrope dans cette population particulière [52].

## Contraception progestative et os

### Quel est l'effet de la contraception progestative sur la densité osseuse et sur les fractures ?

Il existe in vitro un certain nombre de données montrant un effet bénéfique des progestatifs sur l'os avec :

- une prolifération des ostéoblastes humains ;
- une induction d'*insuline-like growth factor-II* (IGF-II) ;
- une inhibition de l'expression de l'interleukin-6 (IL-6).

L'effet des progestatifs prescrits à but contraceptif est peu documenté sur la densité osseuse et encore moins sur le risque de fracture. À travers leur influence sur le taux d'estradiol plasmatique, les contraceptifs progestatifs pourraient contrebalancer les effets cités ci-dessus et gêner l'ostéof ormation.

### Risque de fractures

Ce risque n'est décrit que dans une seule étude utilisant l'acétate de médroxyprogestérone-dépôt (DMPA) qui retrouve une augmentation du risque de fracture du métatarse chez les femmes blanches non hispaniques [53].

Mais ce type de fracture n'est pas considéré comme une fracture ostéoporotique et la différence observée n'est plus significative après ajustement au *speed of sound through bone* (SOS).

Ainsi, il n'existe pas d'argument direct pour considérer la contraception progestative comme facteur de risque de fracture osseuse.

### Densité minérale osseuse (DMO)

*Contraception microprogestative orale.* Il n'existe pas d'étude permettant de répondre à la question.

Cependant, compte tenu des effets mineurs de la contraception microprogestative orale sur l'estradiolémie, on peut considérer qu'elle n'est pas un facteur de risque de perte osseuse.

*Contraception par implant sous-cutané.* L'étude de Beerthuisen et al. n'a pas mis en évidence de variation significative de la DMO chez les femmes traitées par implant à l'étonorgestrel ou DIU au cuivre pendant deux ans [54]. À noter que la durée de l'étude reste cependant faible.

*Contraception macroprogestative orale.* Il n'existe pas d'étude permettant de répondre à la question, les effets osseux de la contraception macroprogestative n'ayant pas été étudiés directement.

Plusieurs études rapportent une réduction du taux plasmatique d'estradiol chez les patientes traitées par progestatifs avec une activité antigonadotrope, ce qui pourrait constituer un argument pour penser que cette contraception a un effet néfaste sur l'os. Cependant, compte tenu des difficultés d'extrapolation de cette diminution sur les taux moyens circulants d'estradiol (incluant la semaine sans traitement), on ne peut que s'interroger sur les effets de la contraception macroprogestative sur l'os.

*Contraception par l'acétate de médroxyprogestérone-dépôt (DMPA).* Les études transversales montrent que le DMPA est associé à une diminution modérée de la DMO lombaire (baisse du Z-score comprise entre -0,5 et 1 DS) sans réduction significative des DMO fémorale et radiale [55,56].

Dans les études longitudinales, la DMO est réduite d'environ 1% par an par rapport aux femmes non traitées. Seules deux études, où le traitement était initié, montraient une réduction plus importante de la DMO (de l'ordre de 2-3% par an) [57,58].

Ainsi, la perte osseuse semble plus importante la première année, moindre ensuite.

Les difficultés d'interprétation résident dans le caractère hétérogène des études sus-citées (site de mesure de la DMO, durée du traitement, différences entre les groupes étudiés pour le poids, l'âge...).

Quoi qu'il en soit, une fois le traitement arrêté, la DMO augmente pour rejoindre, voire dépasser, celle des femmes non traitées [59].

*Adolescentes.* T. Cundy a mis en évidence une baisse (statistiquement non significative) des DMO lombaire et fémorale chez les utilisatrices de DMPA. Cette diminution des DMO était plus marquée chez les femmes de moins de 21 ans [60].

Cromer et al. ont également retrouvé une réduction significative des DMO au rachis chez les adolescentes (12 à 18 ans) traitées par DMPA comparées à celles prenant une contraception estroprogestative ou sans contraception [61,62].

*Études comparatives.* L'étude de Naessan et al. comparant l'implant à l'étonorgestrel au DMPA a retrouvé une augmentation de la DMO radiale sous l'implant à l'étonorgestrel versus une diminution sous DMPA [63], mais le recul reste insuffisant (six mois).

Dans l'étude randomisée de Bahamondes et al. (chez 111 Brésiliennes âgées de 19 à 43 ans) comparant les effets osseux de l'Implanon® ( $n=56$ ) à ceux de l'implant Jadelle® ( $n=55$ ), il est retrouvé une diminution respective de 3,75 et de 3,36% de la DMO de la diaphyse cubitale, après 18 mois de traitement, sans différence significative au niveau du radius distal [64].

En 2005, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) se basant sur ces études a rédigé un rapport concernant la contraception progestative et le métabolisme osseux. Les recommandations qui s'en sont suivies sont rappelées dans le Tableau 3.

### Doit-on surveiller les femmes sous contraception progestative au niveau osseux ?

Non, en l'absence de facteur de risque ostéoporotique associé.

La publication au *journal officiel* du 30 juin 2006 décrit clairement les indications de remboursement de l'ostéodensitométrie et la contraception progestative n'est pas retenue comme une indication à la réalisation de cet acte.

### Doit-on ajouter des estrogènes lors d'une prescription de macroprogestatifs ?

L'adjonction d'estrogènes (freinage substitution), pour des raisons osseuses, lors d'une prescription macroprogestative n'aurait d'intérêt sur le plan clinique que si la perte osseuse associée était corrélée à une véritable augmentation du risque fracturaire. Aucune étude n'a, à ce jour, démon-

**Tableau 3** Déclaration de l'OMS concernant la contraception hormonale et l'état osseux.

*WHO statement on hormonal contraception and bone health.*

Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation du DMPA, y compris de la durée d'utilisation, chez les femmes de 18 à 45 ans chez lesquelles la méthode est, par ailleurs, indiquée.

Chez les adolescentes (ménarche à < 18 ans) ainsi que les femmes de plus de 45 ans, les avantages du DMPA l'emportent en général sur le risque théorique de fracture.

Dans la mesure où les données ne permettent pas de déterminer s'il en est de même pour l'usage au long cours dans ces classes d'âge, on réexaminera au cas par cas l'ensemble des risques et des avantages de la poursuite de la méthode au cours du temps.

Les recommandations applicables au DMPA s'appliquent également à l'utilisation de l'EN-NET.

Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation des autres méthodes contraceptives à base de progestatifs seuls chez les femmes chez lesquelles ces méthodes sont par ailleurs indiquées, y compris concernant la durée d'utilisation.

OMS, juillet 2005. DMPA : acétate de médroxyprogestérone ; EN-NET: enanthate de norethistérone.

tré une telle corrélation et la mise en évidence des effets bénéfiques sur l'os de la supplémentation en estrogènes en association avec les macroprogestatifs n'a jamais été faite.

L'adjonction d'estrogènes, en l'absence de contre-indication, peut cependant sembler légitime chez la femme jeune ou présentant des facteurs de risque osseux, en cas de prescription prolongée, quand la contraception macroprogestative n'a pas d'alternative, et si les estrogènes ne sont pas contre-indiqués. En présence d'une contre-indication métabolique aux estrogènes, il est possible d'apporter de l'estradiol par voie cutanée [65].

## Contraception progestative, risques cardiovasculaires et métaboliques

### Risques cardiovasculaires

#### Quel est le retentissement cardiovasculaire des différents progestatifs ?

*Sur le plan veineux.* Le risque veineux des progestatifs chez la femme jeune est très faible. La littérature est pauvre dans le domaine de progestatifs contraceptifs donnés seuls.

Cependant, il existe des arguments pour penser que les progestatifs seuls ont peu ou pas d'effet sur l'hémostase [66,67]. Le taux de *sex hormone-binding globulin* (SHBG) n'est pas modifié ou abaissé [68,69] et il n'a pas été observé de modification des paramètres de la coagulation (antithrombine, génération thrombine) chez les femmes utilisatrices d'acétate de chlormadinone [66,70], de lévonorgestrel ou de desogestrel [71,72], de norgestriénone [73].

Seuls le lynestrérol entraînerait une diminution de l'antithrombine [74] et les progestatifs androgéniques une diminution de la SHBG [75].

Récemment une étude brésilienne n'a pas mis en évidence, avec l'implant à l'étonorgestrel, d'anomalies de l'hémostase allant dans le sens d'une hypercoagulabilité, ni d'augmentation de la génération de thrombine, jugée sur le taux de Fragment 1 + 2 [76].

Concernant le risque de maladie thromboembolique veineuse, les progestatifs seuls ne sont pas considérés comme facteur de risque de thrombose veineuse [77,78].

Bien qu'une augmentation modeste du risque de thrombose veineuse ait été mise en évidence en 1998 par l'OMS avec la contraception microprogestative orale, cette différence n'était pas significative [77]. Avec l'implant à l'étonorgestrel la contraception d'urgence et les SIU au LNG, il n'a pas été publié d'étude analysant le risque de thrombose veineuse.

Dans l'étude ESTHER, chez des femmes ménopausées, les progestatifs norpregnanes administrés avec un estrogène, ont été associés à un risque plus élevé qu'avec les autres progestatifs, mais, à ce jour, aucune étude n'a montré d'augmentation du risque avec ce type de progestatif administré seul [79].

*Sur le plan artériel.* Les données issues des études sur la contraception combinée n'apportent que des informations indirectes sur l'effet tensionnel des progestatifs quand ils sont donnés seuls.

Il semble exister un lien entre la dose de progestatif et l'effet tensionnel en matière de contraception combinée quand la dose d'estrogènes est constante [80,81].

Les données sur les progestatifs employés seuls sont plus rassurantes [66,82,83].

En revanche, la noréthistérone et ses dérivés semblent exercer une action estrogénique et stimuler la synthèse d'angiotensinogène [84].

L'ensemble des données issues de l'étude OMS de 1998 relatives au risque de maladie cardiovasculaire est résumé dans le **Tableau 4**.

Les effets sur les paramètres métaboliques seront abordés plus loin dans le texte.

**Peut-on prescrire une contraception progestative chez une femme ayant : Un antécédent (récent ou ancien) de maladie thromboembolique ? Un antécédent (récent ou ancien) de maladie artérielle (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, hypertension artérielle) ? Une thrombophilie ? Une maladie auto-immune (type lupus érythémateux disséminé) ? Un tabagisme significatif ? Si oui, laquelle ? Antécédents de maladie thromboembolique.** Il n'a pas été mis en évidence de majoration du risque thromboembolique veineux chez des patientes à haut risque de thrombose veineuse (antécédent personnel de thrombose veineuse et/ou thrombophilie héréditaire) par la prise d'acétate de chlormadinone (ACM) à dose antigonadotrope [85]. Cependant, une telle prescription doit rester prudente après un accident thromboembolique et un délai minimum d'un à trois mois par rapport à l'épisode de thrombose veineuse doit être respecté avant d'entreprendre ce type de contraception.

**Tableau 4** Odds ratio (IC = 95%) pour les maladies cardiovasculaires (MCV), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les thromboses veineuses (TVP) ou les infarctus du myocarde (IDM) et contraception progestative.  
Odds ratio (CI = 95%) for the cardiovascular diseases, the cerebral vascular accidents, the venous thrombosis, or the myocardial infarctions and progestin only contraception.

	Cas	Contrôle	Odds ratio (IC = 95%)			
			Brut		Ajusté	
<b>MCV combinées (AVC, TVP et IDM)</b>						
Non utilisatrices	2668	8266	1,00	(Référence)	1,00	(Référence)
Progestatifs oraux	53	141	1,22	(0,86–1,72)	1,14	(0,79–1,63)
Progestatifs oraux en continu	51	129	1,30	(0,91–1,86)	1,19	(0,82–1,74)
Progestatifs injectables	37	122	0,99	(0,68–1,46)	1,02	(0,68–1,54)
<b>AVC</b>						
Non utilisatrices	1774	5183	1,00	(Référence)	1,00	(Référence)
Progestatifs oraux	29	70	1,26	(0,78–2,03)	1,01	(0,60–1,69)
Progestatifs oraux en continu	27	60	1,33	(0,80–2,21)	1,07	(0,62–1,86)
Progestatifs injectables	25	81	0,93	(0,58–1,48)	0,89	(0,53–1,49)
<b>TVP</b>						
Non utilisatrices	635	2288	1,00	(Référence)	1,00	(Référence)
Progestatifs oraux	21	64	1,30	(0,75–2,25)	1,74	(0,76–3,99)
Progestatifs oraux en continu	21	63	1,33	(0,77–2,31)	1,82	(0,79–4,22)
Progestatifs injectables	11	34	1,27	(0,63–2,57)	2,19	(0,66–7,26)
<b>IDM</b>						
Non utilisatrices	259	795	1,00	(Référence)	1,00	(Référence)
Progestatifs oraux	3	7	1,27	(0,31–5,10)	0,87	(0,15–5,01)
Progestatifs oraux en continu	3	6	1,40	(0,34–5,83)	0,98	(0,16–5,97)
Progestatifs injectables	1	7	0,52	(0,06–4,38)	0,66	(0,07–6,00)

Source : [141].

**Antécédents de maladie artérielle.** Il n'existe aucune étude ayant analysé les contraceptions progestatives en cas d'antécédent de maladie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale ou artériopathie des membres inférieurs). La prudence s'impose donc.

De même, il faut rester prudent en cas de facteurs de risque associés : migraine avec aura, tabac, hypertension... et en cas de facteurs de risque multiples.

**Thrombophilie.** Dans les thrombophilies héréditaires, le risque de thrombose veineuse est bien connu [86].

L'acétate de chlormadinone prescrit aux femmes thrombophiles ne semble pas entraîner de majoration de risque thromboembolique [85]. C'est la seule molécule qui ait été étudiée chez des patientes avec une thrombophilie. Ainsi, il ne semble pas que la prescription de contraception progestative soit contre-indiquée chez ces dernières.

**Maladie auto-immune.** Dans le cas de lupus érythémateux disséminé viscéral bien ou mal contrôlé avec atteinte rénale et/ou syndrome des antiphospholipides, la prescription d'acétate chlormadinone a été publiée dans une étude [87]. Pour les formes plus modérées, ou cutanées, si quelques publications montrent que la prescription d'estroprogestatif est possible [88,89], d'autres auteurs pensent le contraire [90].

Dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde où le risque vasculaire est au moins aussi préoccupant, il n'existe pas de donnée validée. Cependant, cette pathologie ne constitue pas une contre-indication aux estroprogestatifs, certaines

études ayant même mis en évidence un effet bénéfique de cette contraception sur la maladie [91].

**Tabagisme significatif.** En l'absence de donnée suffisamment documentée, il convient dans tous les cas d'inciter la patiente au sevrage tabagique. Les recommandations de l'Anaes sont figurées aux Tableaux 5 et 6.

#### En matière de risque veineux, qu'en est-il des différences entre progestatifs de deuxième et de troisième générations ?

Au niveau biologique, il n'existe pas de différence significative entre progestatifs de deuxième et troisième générations quand ils ne sont pas associés aux estrogènes [92]. Au niveau clinique, cette comparaison pour le risque veineux n'a pas été réalisée sans estrogène.

#### Risques métaboliques

##### Quel est le retentissement des différents progestatifs sur les métabolismes glucidique et lipidique ?

**Métabolisme lipidique.** Les effets biologiques des progestatifs sur le profil lipidique dépendent de leur action androgénique.

L'utilisation de DMPA ne s'accompagne pas de modification du cholestérol total ni de la triglycéridémie, mais il a été observé une tendance à la diminution du *high density lipoproteins* (HDL) cholestérol en restant habituellement

**Tableau 5** Tabagisme et critères d'éligibilité des méthodes contraceptives.  
*Cigarette smoking and eligibility criteria of contraceptive methods.*

	COC	CmP	CMP	Implants à l'étonogestrel	DMPA	DIU au levonorgestrel	DIU au cuivre
< 35 ans	+	++	++	++	++	++	++
≥ 35 ans et							
< 15 ci/jour	–	++	++	++	++	++	++
≥ 15 ci/jour	– –	++	++	++	++	++	++

Anaes, 2004.

COC : contraception orale estroprogestative ; CmP : contraception microprogestative ; CMP : contraception macroprogestative ; DMPA : acétate de médroxyprogestérone ; DIU : dispositif intra-utérin ; ++ : la méthode peut être utilisée sans aucune restriction ; + : la méthode est utilisable sous réserve d'un suivi régulier ; – : la méthode n'est en règle générale pas recommandée ; – – : la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable.

dans les zones normales et sans conséquence clinique établie [93,94].

La contraception microprogestative qui utilise les norstéroïdes à faibles doses ne s'accompagne pas d'effet métabolique significatif [95].

De même, l'implant à l'étonogestrel ne modifie pas le rapport cholestérol/HDL même si une diminution du cholestérol total, du HDL et du *low density lipoproteins* (LDL) cholestérol est décrite [96]. Ainsi, les dyslipidémies ne semblent pas constituer une contre-indication aux contraceptions micro- et macroprogestatives bien que ces dernières molécules n'aient pas été évaluées directement dans ce domaine.

Dans une revue sur l'acétate de noméggestrol seul ou associé à de l'estradiol cutané chez des femmes hypercholestérolémiques, il n'a pas été retrouvé de variation des paramètres lipidiques dans les deux groupes [14], pas plus qu'avec l'acétate de chlormadinone [12].

**Métabolisme glucidique.** Une méta-analyse met en évidence des modifications modestes du profil glucidique par l'utilisation des progestatifs chez les patientes sans antécédent diabétique [97]. Dans cette méta-analyse, les différences concernaient la noréthistérone et le desogestrel mais sans conséquence clinique particulière.

Le desogestrel (dérivé de la 19 nortestostérone, troisième génération) semble avoir un impact positif sur le métabolisme glucidique, mais les conclusions issues des études retenues dans cette méta-analyse sont contradictoires. Certaines études retrouvaient une diminution de la glycémie alors que d'autres décrivaient une insulino-résistance.

Les résultats relatifs aux glycémies et à l'insulino-résistance étaient favorables à l'utilisation de noréthistérone, dans une étude comparant différents microprogestatifs entre eux. Cependant, l'effectif était faible et le taux de perdus de vue élevé [98].

L'impact sur l'insulino-résistance, même s'il est significatif, est trop faible pour modifier le risque cardiovasculaire. Quand on considère les femmes à risque de diabète (antécédent de diabète gestationnel par exemple), le sur-risque lié à l'utilisation de progestatifs semble modeste [98].

Pour le DMPA (appartenant au groupe des pregnanes) et le lévonorgestrel, d'après la méta-analyse [97], les données sont insuffisantes.

Il n'a pas été retrouvé de modification de l'insulino-résistance [12,66] avec certains dérivés pregnanes.

### Contraception progestative et prise de poids : réalités et mécanismes ?

L'évaluation de la prise de poids en général et sous contraception en particulier est délicate car elle devrait toujours prendre en compte la prise de poids naturelle avec l'âge et avec le temps. Rares sont les travaux qui ont fait appel à un groupe non traité randomisé, seule façon objective d'évaluer l'impact d'un traitement sur le poids.

Dans le domaine de la contraception progestative, les données sont encore plus rares et disparates, voire contradictoires.

Le SIU au LNG a été comparé dans plusieurs études au DIU au cuivre et les gains pondéraux semblent identiques [99,100], laissant présager que la modeste prise de poids observée sous cette contraception progestative correspond à la prise de poids naturelle des femmes l'utilisant.

Pour ce qui est d'Implanon®, il existe une étude randomisée versus DIU au cuivre et versus Norplant® montrant une évolution similaire entre les trois groupes [101].

L'étude de Beerthuizen et al. retrouve une augmentation de poids de 1,9 kg dans le groupe Implanon® versus zéro dans le groupe DIU au cuivre, après deux années d'utilisation [54].

Plusieurs études ont comparé les évolutions pondérales sous Implanon® et sous Norplant®, ne montrant, là encore, pas de différence entre les deux groupes [101].

Une autre étude comparative randomisée desogestrel versus levonorgestrel ne montre pas d'évolution défavorable pour ces deux produits [102].

Si certaines études concernant les progestatifs pregnanes ne montrent pas de prise pondérale significative [12,66,103], il n'y a pas de travaux comparatifs, sur de grandes séries et de longue durée, réalisés sur ce sujet avec les macroprogestatifs.

En revanche, il existe de grandes disparités d'évolution du poids dans les études observationnelles et, surtout, il semble exister des sous-groupes avec prise de poids parfois importante imposant l'arrêt du traitement dans des études bien faites avec le DMPA injectable et avec l'implant à l'étonogestrel [104,105].

Cela ne préjuge en rien de l'absence de variation identique avec les autres contraceptions pour lesquelles aucune donnée n'est disponible.

La prise de poids observée dans certains sous-groupes a été attribuée tantôt à un effet androgénique lorsqu'il existe, tantôt à l'hypestrogénie lorsqu'elle est prononcée, mais le plus souvent à une insulino-résistance qui serait plus mar-

**Tableau 6** Contre-indications des méthodes contraceptives d'après les recommandations de l'Anaes 2004.  
*Contra-indications of the contraceptive methods according to the French National Agency for Accreditation and Evaluation Healthcare guidelines 2004.*

	COC	CmP	CMP	Implants à l'étonogestrel	DMPA	DIU au LNG	DIU au cuivre
<b>HTA</b>							
Systolique 140–159 ou diastolique 90–99 ou HTA bien contrôlée	–	++	+	++	+	++	++
Systolique >160 ou diastolique >100	– –	+	–	+	–	+	++
Antécédent d'HTA gravidique isolé	+	++	++	++	++	++	++
<b>Thrombose veineuse profonde (TVP)/ Embolie pulmonaire (EP)</b>							
Antécédent documenté TVP/EP	– –	+	–	+	–	+	++
TVP/EP actuelle	– –	–	–	–	–	–	++
Antécédents familiaux (1 <sup>er</sup> degré)	+	++	+	++	+	++	++
Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée	– –	+	+	+	+	+	++
Chirurgie majeure sans immobilisation prolongée	+	+	+	++	++	++	++
Thrombose veineuse superficielle	+	++	++	++	++	++	++
Valvulopathie cardiaque non compliquée	SC	++	++	++	++	++	++
Maladie coronarienne ou AVC	– –	SC	–	SC	–	SC	++
Facteurs de risque multiples cardiovasculaire	– –	+	–	+	–	+	++
Obésité (IMC > 30)	+	++	++	++	++	++	++
Mutations liées à la thrombophilie	– –	+	–	+	–	+	++
Maladies métaboliques/hyperlipidémies avérées	–	+	+	+	+	+	++
<b>Diabète</b>							
Antécédent de diabète gestationnel	++	++	++	++	++	++	++
Diabète non compliqué	+	+	+	+	+	+	++
Complication vasculaire	– –	+	+	+	–	+	++
Diabète >20 ans	–	+	+	+	–	+	++
<b>Cirrhose hépatique</b>							
Légère, compensée	–	+	+	+	+	+	++
Grave, décompensée	– –	–	–	–	–	–	++
Tumeur hépatique	– –	–	–	–	–	–	++
<b>Céphalées</b>							
Non migraineuses	++ [+]	++	++	++	++	++	++
Migraine sans signe neurologique	+ [–]	++ [+]	++ [+]	+	+	+	++
Migraine avec signes neurologiques focaux	– –	+ [–]	+ [–]	+ [–]	+ [–]	+ [–]	++
Antécédent de GEU	++	SC	++	++	++	SC	SC
Maladie trophoblastique	++	++	++	++	++	–	–
<b>Cancer du sein</b>							
Actuel	– –	– –	– –	– –	– –	– –	++
En rémission > 5 ans	–	–	–	–	–	–	++
Hépatite virale évolutive	– –	–	–	–	–	–	++

HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IMC : indice de masse corporelle ; GEU : grossesse extra-utérine. Le niveau indiqué correspond à la fois à l'initiation et la poursuite de la méthode contraceptive considérée. Lorsque les niveaux différaient, la cotation correspondant à la poursuite a été indiquée entre crochets « [ ] » ; COC : contraception orale estroprogestative ; Cmp : contraception microprogestative ; CMP : contraception macroprogestative ; DMPA : actétate de medroxyprogestérone ; DIU : dispositif intra-utérin ; ++ : la méthode peut être utilisée sans aucune restriction ; + : la méthode est utilisable sous réserve d'un suivi régulier ; – : la méthode n'est en règle générale pas recommandée ; – – : la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable ; SC : sous conditions.

quée chez certains sujets obèses en particulier avant le début du traitement. En moyenne, une insulino-résistance a été mise en évidence par des tests très sophistiqués chez des femmes traitées par Implanon®, Norplant® et implant au noméggestrol acétate.

Les données disponibles ne permettent pas de savoir si cette insulino-résistance est augmentée de manière homogène ou dans certains groupes seulement.

### Quels sont les effets des progestatifs sur le métabolisme hépatique ?

Il n'existe pas d'effet hépatique propre de la progestérone, le foie étant dépourvu de récepteur à la progestérone. En revanche, pour chacune des contraceptions progestatives, il faut considérer leur effet glucocorticoïde, androgénique, anti-androgénique ou anti-estrogénique pour prédire leur retentissement hépatique. Par exemple, l'effet du lévonorgestrel sur la baisse du SHBG résulte de son action androgénique [69].

Compte tenu de l'effet des progestatifs sur les voies biliaires [106], la contraception progestative est contre-indiquée chez les patientes souffrant de cholestase ou d'insuffisance hépatique.

## Contraception progestative et effets hormonaux

### Profil de sécrétion estrogénique sous progestatifs : Quels sont les risques et les conséquences d'une hyperestrogénie sous microprogestatifs (progestatifs de deuxième et troisième générations et implants) et sous SIU au lévonorgestrel ? Quels sont les risques et les conséquences d'une hypoestrogénie sous macroprogestatifs ?

#### Risques et conséquences d'une hyperestrogénémie sous microprogestatifs (progestatifs de deuxième et troisième générations et implants) et sous SIU au LNG

À court terme, les effets de l'hyperestrogénie sont les suivants : œdèmes, céphalées, tension mammaire, acné, séborrhée, troubles de l'humeur, insomnie, douleurs lombaires et abdominales, leucorrhées et nausées.

Les mécanismes de cette hyperestrogénie sous microprogestatifs sont incertains. Les conséquences à long terme de cette hyperestrogénie transitoire ne sont pas évaluées.

#### Risques et conséquences d'une hypoestrogénémie sous macroprogestatifs

À court terme, les effets de l'hypoestrogénie sont les suivants : baisse de la libido et sécheresse vaginale.

L'hypoestrogénie concerne plutôt la contraception macroprogestative.

Rien dans la littérature ne permet de prédire les conséquences de cette hypoestrogénie à long terme.

### Quels sont les effets des progestatifs sur les autres récepteurs stéroïdiens ?

Les méthodes d'exploration des effets des progestatifs sur les récepteurs dépendent entièrement des modèles utilisés dans les études in vitro.

Leurs effets in vivo ne peuvent être simplement déduits de ces expériences compte tenu des variations métaboliques individuelles et du polymorphisme des récepteurs au niveau tissulaire. Les données dont on dispose sont indiquées aux Tableaux 7 et 8.

## Tolérance de la contraception progestative

### Quelles sont les modifications endométriales observées sous contraception progestative ? Peut-on prédire le profil de saignement pour les contraceptions progestatives au long cours ? Quelles sont les modalités thérapeutiques des métrorragies sous contraception progestative ?

#### Modifications endométriales sous contraception progestative

En fonction du taux d'estrogènes induit, il existe une atrophie ou une transformation proliférative avec activité sécrétoire (dystrophie glandulokystique), particulièrement observée avec le SIU au LNG par exemple.

Les saignements induits par les progestatifs dépendent de leurs effets vasculaires (vasodilatation, fragilité capillaire). Récemment, une étude a montré une diminution du flux de l'artère utérine, chez les femmes ayant un SIU au LNG, identique à celle observée chez les femmes ayant un stérilet au cuivre [107].

Dans l'atrophie hypoestrogénique, on n'observe habituellement pas de saignement alors que l'atrophie normo-estrogénique est pourvoyeuse de saignement.

#### Profil de saignement

Il n'existe pas de facteur identifié permettant de prédire le profil de saignement sous progestatif pris en continu. Souvent, il semble que les saignements régressent après les trois premiers mois d'utilisation. Cependant, l'information des patientes avant la prescription d'une contraception progestative doit intégrer le caractère imprévisible du profil de saignement et la fréquence de l'aménorrhée associée, cette dernière pouvant constituer une indication dans le choix d'un progestatif contraceptif.

#### Modalités thérapeutiques

Sur le plan symptomatique, leur prise en charge peut faire appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide méfénamique, flurbiprofène), à l'acide tranexamique ou aux estrogènes. En cas de facteur de risque de thrombose veineuse, la prescription de tous ceux-ci devra être de courte durée et à posologie minimale.

Dans la littérature, l'éthinyl estradiol a été évalué mais en pratique clinique son recours ne saurait être utilisé d'une manière habituelle. D'autres possibilités thérapeutiques sont mentionnées dans la littérature en ce qui concerne Implanon® (RU 486, doxycycline...).

En cas d'échec des traitements symptomatiques, et/ou en cas de symptômes associés, l'existence de ménométrorragies sous contraception progestative impose bien entendu la réalisation d'un bilan étiologique.

**Tableau 7** Effets hormonaux sur l'animal des progestatifs les plus utilisés.  
*Hormonal effects of the most used progestagens on the animal.*

Progestatifs	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progestérone	+	—	—	(+)	+	+
Dihydroprogestérone	+	—	—	—	—	(+)
Acétate de chlormadinone	+	—	—	+	+	—
Acétate de cyprotérone	+	—	—	+	+	—
Acétate de médroxyprogestérone	+	—	(+)	—	+	—
Acétate de mégestrol	+	—	(+)	—	+	—
Médrogestone	+	—	—	—	?	—
Promégestone	+	—	—	—	—	—
Acétate de Nomégestrol	+	—	—	+	—	—
Trimégestone	+	—	—	(+)	—	+
Noresthistérone	+	+	+	—	—	—
Levonorgestrel	+	—	+	—	—	—
Norgestimate	+	—	+	—	?	?
Etonogestrel (3-keto-désogestrel) <sup>a</sup>	+	—	+	—	(+)	—
Gestodene	+	—	+	—	(+)	+
Diéno-gest	+	—	—	+	—	—
Drospirénone	+	—	—	+	?	+
Métabolites de la tibolone	+	+	++	—	—	—

D'après Wiegatz et Kuhl, modifié et complété par H. Rozenbaum, encyclopédie médicochirurgicale 2008. A-E : activité anti-estrogénique ; EST : activité estrogénique ; AND : activité androgénique ; A-A : activité anti-androgénique ; GLU : activité glucocorticoïde ; A-M : activité minéralocorticoïde ; ++ : très efficace ; + : efficace ; (+) : peu efficace ; — : sans effet.

<sup>a</sup> Métabolite actif du désogestrel.

**Tableau 8** Affinité relative de liaison des progestatifs en pourcentage.

*Relative binding affinity of progestagens (%).*

Récepteur	% d'affinité de liaison				
	TMG	MPA	NET	GES	LNG
Progestérone	588	298	134	864	323
Androgènes	2,4	36	55	71	58
Glucocorticoïdes	13	58	104	38	7,5
Minéralocorticoïdes	42	3,1	2,7	97	17
Estrogènes	<0,02	<0,02	0,15	<0,02	<0,02

100% correspond à l'affinité de l'hormone naturelle à son propre récepteur. L'ensemble de ces mesures a été réalisé in vitro. [142]. TMG : trimégestone ; MPA : acétate de médroxyprogestérone ; NET : noresthistérone ; GES : gestodène ; LNG : lévonorgestrel.

**À propos des kystes fonctionnels (microprogestatifs, implant et SIU au LNG) : Quels sont les mécanismes mis en jeu ? Quelle en est leur fréquence ? Quelles en sont les complications ?**

#### Mécanismes en jeu

Il convient ici de distinguer les kystes vrais des dystrophies ovariennes.

Les mécanismes sont mal connus.

Pour le lévonorgestrel, une dysrégulation gonadotrope pourrait expliquer la survenue de kystes. Un autre mécanisme en jeu pourrait être l'absence de rupture des follicules matures [108].

#### Fréquence

La fréquence des kystes sous microprogestatif oscille entre 10 et 20% (kystes folliculaires persistants le plus souvent asymptomatiques et de résolution spontanée) [109]. Cette fréquence est diminuée avec les macroprogestatifs (entre 5 et 10%).

#### Complications

La complication principale des kystes fonctionnels sous contraception progestative est la iatrogénicité qu'ils engendrent (coéloscopie notamment). Les ruptures hémorragiques sont décrites dans la littérature, le plus souvent chez des patientes présentant des pathologies nécessitant un traitement anticoagulant. Chez ces femmes sous anti-coagulants, la prescription de microprogestatifs se fera donc avec parcimonie. Par ailleurs, l'existence d'images kystiques sous contraception progestative n'entraînera de geste invasif qu'en cas d'image suspecte ou en cas de persistance sur plusieurs cycles de suite.

**Quels sont les effets androgénique et anti-androgénique cutanés de la contraception progestative ? L'acné est-elle une indication – ou une contre-indication – à la contraception progestative ?**

De nature fortement androgénique, les norstéroïdes de première et deuxième générations sont susceptibles d'aggraver ou de générer acné et hirsutisme.

Les norstéroïdes de troisième génération présentent des propriétés antigonadotropes à faible dose. Ainsi, leur effet androgénique est fortement réduit, voire absent.

**Tableau 9** Effets des progestatifs sur l'acné et l'hirsutisme.

*Effects of progestagens on acne and hirsutism.*

	Acné	Hirsutisme
Norstéroïdes de 2 <sup>e</sup> génération	++	0
Norstéroïdes de 3 <sup>e</sup> génération	+	0
Macroprogestatifs	+/-	
Mirena®	+	+/-
DMPA	+	Rares cas décrits

Tableau récapitulatif proposé par le Comité d'experts.

Les macroprogestatifs dérivés de la progestérone sont théoriquement dépourvus d'effet androgénique et ne devraient pas avoir d'effet néfaste sur l'acné ou l'hirsutisme. Ainsi, le Lutéran® a des effets anti-androgéniques démontrés in vitro, qui n'ont pas été évalués in vivo.

Seul l'acétate de cyprotérone a fait la preuve de son efficacité sur l'acné et l'hirsutisme [110].

Les effets des progestatifs sur l'acné et l'hirsutisme sont synthétisés dans le **Tableau 9**.

### Quelles sont les manifestations de l'hyperestrogénie sous contraception progestative et leurs modalités de prise en charge ?

À court terme, les effets de l'hyperestrogénie sont les suivants : œdèmes, céphalées, tension mammaire, acné, séborrhée, troubles de l'humeur, insomnie, douleurs lombaires et abdominales, leucorrhées et nausées.

Les mécanismes de cette hyperestrogénie sous microprogestatifs sont incertains. Les conséquences à long terme de cette hyperestrogénie transitoire ne sont pas évaluées.

### Quel est le retentissement sexuel – central et périphérique – de la contraception progestative ?

Dans ce domaine, seules les études comparatives en insu devraient être retenues.

Quand la contraception progestative est responsable d'une sécheresse vaginale, il est indéniable que ses utilisatrices puissent alléguer une baisse de libido.

Les effets centraux de la contraception progestative sont moins bien connus et potentiellement médiés par les taux circulants d'androgènes, de testostérone et d'estradiol sans que rien n'ait été établi dans ce domaine.

Une minorité des femmes utilisant la contraception par DMPA se plaint d'une baisse de la libido et seules 2,3% d'entre elles avancent cet argument pour arrêter leur contraception [111].

Dans une étude prospective chinoise utilisant le DMPA, les auteurs ne retrouvaient pas de modification de la vie sexuelle après quatre mois d'utilisation et aucune différence avec les pilules combinées [112].

Concernant les pilules microprogestatives, une seule étude a examiné leurs effets sur la sexualité [113], sans retrouver d'impact de cette contraception sur la libido des femmes utilisatrices.

Dans la revue de Brache et al., la baisse de la libido survenait chez 2 à 5% des utilisatrices d'implants sous cutanés [114].

### Dans quelles circonstances et suivant quelles modalités faut-il associer un estrogène à la contraception progestative pour en améliorer sa tolérance ? Quel est l'intérêt éventuel d'un modulateur sélectif de récepteur de la progestérone (SPRM) ou d'un autre produit ?

Les saignements induits par les progestatifs dépendent de leurs effets vasculaires (vasodilatation, fragilité capillaire). Récemment, une étude a montré une diminution du flux de l'artère utérine, chez les femmes ayant un SIU au LNG, identique à celle observée chez les femmes ayant un stérilet au cuivre [107].

En cas de plainte concernant une baisse de la libido, l'adjonction d'estrogènes peut se concevoir essentiellement sous forme d'application locale en cas de sécheresse vaginale.

Dans les autres cas (comme la prévention de complications hémorragiques, de complications dépressives et de baisse de la libido), le schéma expérimenté par Zartarian et al. pour compenser l'hypoestrogénie induite par certains progestatifs peut sembler légitime, en l'absence de contre-indication [115]. Ce schéma avec sept jours de macroprogestatif seul +14 jours de macroprogestatif associé à un estrogène, de préférence en gel n'a cependant jamais été validé de façon formelle.

Concernant le SPRM, le comité d'experts n'a pas jugé légitime de répondre à cette question.

Souvent, la contraception progestative résulte d'une contre-indication à l'éthinyl estradiol et lui associer un estrogène, même du 17 bêta-estradiol per os est inadéquat.

### Quelles sont l'acceptabilité globale et l'observance des différentes modalités contraceptives progestatives ?

Le **Tableau 1**, issu des données de l'OMS, évalue l'efficacité et le taux de continuation des contraceptions progestatives en séparant l'utilisation parfaite et l'emploi habituel.

### Contraception progestative et postpartum

#### Quelle est la place réelle de la contraception progestative en cas d'allaitement et en l'absence d'allaitement ?

Compte tenu des anomalies de l'hémostase et du risque de thrombose veineuse associée qui persistent jusqu'à six semaines après l'accouchement, les microprogestatifs oraux (desogestrel, lévonorgestrel), l'implant à l'étonogestrel ou le SIU au LNG (contre-indiqué avant la sixième semaine) doivent être préférés à une contraception estroprogestative.

Par ailleurs, dans la mesure où le risque de grossesse est nul dans les 25 jours suivant l'accouchement, la prescrip-

**Tableau 10** Possibilité d'utilisation des méthodes contraceptives progestatives dans le postpartum.  
*Potential use of contraceptive progestagens methods in postpartum.*

Situations		CmP	CMP	Implanon®	PS injectables	Mirena®
Sans allaitement	< 48 h	++	++	++	—	—
	de 48 h à 4 semaines	++	++	++	—	—
	> 4 semaines	++	++	++	++	++
Avec allaitement	< 6 semaines	SC	—	SC	—	SC
	de 6 semaines à 6 mois	++	++	++	++	++
	> 6 mois	++	++	++	++	++

D'après les recommandations de l'Anaes, 2004.

CmP : contraception microprogestative ; CMP : contraception macroprogestative ; PS : progestatifs ; SC : sous conditions.

tion d'une contraception n'aurait théoriquement pas lieu d'être avant le quinzième jour. Cependant, dans un souci d'observance, la contraception est souvent débutée à la sortie de la maternité.

En l'absence d'allaitement et de facteur de risque cardiovasculaire, le relais par estroprogestatif peut se faire après six à huit semaines. Pour l'Anaes, ce délai est raccourci à 21 jours après l'accouchement (Tableau 10).

En cas d'allaitement, les estroprogestatifs et les macroprogestatifs sont contre-indiqués du fait de leur passage dans le lait maternel.

### Quelles sont, dans la pratique, les modalités de prescription d'une contraception progestative (notamment quels sont les délais à respecter par rapport à la date de l'accouchement) ?

La prescription d'une contraception ne se conçoit qu'après une information claire et loyale sur les propriétés de chacune des méthodes à la patiente (*counselling*). Les modalités de prescription dans le postpartum viennent d'être précisées ci-dessus.

### Quelles sont les répercussions de la contraception progestative sur l'allaitement ? Et quelles sont les répercussions sur le développement de l'enfant ?

La lactation est un processus rapidement autonome qui n'est pas modifié par la prise d'une contraception [116].

Une étude comparant desogestrel et DIU au cuivre ne montre pas de modification de la quantité ou de la qualité du lait ni d'impact sur la croissance des enfants dans les deux groupes [117].

### Quelle est la place de la contraception progestative (SIU au LNG, implant) dans le postabortum immédiat ?

Le choix entre SIU au LNG et implant doit intégrer plusieurs dimensions. Historiquement, le choix de première intention dans la contraception du postabortum se faisait vers la pilule estroprogestative. De par le risque de non observance du traitement, le DIU-Cu, le SIU au LNG et l'implant à l'étonogestrel constituent des alternatives intéressantes

en raison de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi [118]. Leur taux d'expulsion semble supérieur par rapport à leur pose différée, mais cet inconvénient potentiel est contrebalancé par l'avantage que constitue leur efficacité immédiate.

Le risque infectieux lié à la pose d'un DIU ou d'un SIU n'est pas documenté. Le risque d'expulsion du stérilet devrait poser la question du moment de la pose après l'aspiration. En cas de pose différée, le risque de non observance est à considérer.

En tenant compte de ces différents paramètres, le choix de la patiente et les circonstances de survenue de la grossesse non désirée (grossesse sur stérilet, mauvaise observance de la contraception orale) sont déterminants.

Après vérification de la vacuité utérine, en cas d'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse, l'utilisation des DIU est possible, notamment la pose d'un SIU au levonorgestrel.

### Indications et contre-indications de la contraception progestative

#### Quelles sont les réelles indications de la contraception progestative ? La contraception progestative peut-elle être une contraception de première intention ? Quel est l'avenir de la contraception progestative ?

La contraception progestative est recommandée :

- lors d'une mauvaise tolérance des estrogènes exogènes ;
- pour contrebalancer une hyperestrogénie endogène (vraie ou par hypersensibilité) et les symptômes qui lui sont associés. C'est l'effet antigonadotrope de certains progestatifs qui est ici recherché, en cas de mastodynies spontanées par exemple ;
- en cas de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire. C'est l'effet du passage hépatique de l'éthinyl estradiol qui est ainsi évité. De fait, les données issues du patch et de l'anneau montrent que cet effet métabolique n'est pas du uniquement au premier passage hépatique mais surtout à la puissance pharmacologique de l'éthinyl estradiol (à sa non dégradation), d'où l'impact à chaque passage hépatique. Entre dans ce cadre le risque

de thrombose veineuse (antécédent personnel, facteurs de risque personnels) ;

- en cas de fluctuation hormonale à l'origine de dysphories prémenstruelles ou de migraines cataméniales, pour en « lisser » les effets. Cependant, en cas de migraine avec aura, la prescription d'une contraception progestative doit rester prudente.

Lors de la première consultation chez une jeune femme sans facteur de risque et n'ayant jamais pris de contraception, l'information sur la contraception progestative doit être abordée en indiquant bien les effets secondaires inhérents à cette contraception. Si, après cette information, le choix de la patiente s'arrête sur cette contraception progestative, il n'existe pas d'argument pour la contre-indiquer, bien qu'elle ne constitue pas l'option préférentielle selon l'Anaes. Idéalement, le partenaire devrait aussi être consulté et son avis pris en compte dans le choix de la méthode contraceptive.

Les contraceptions progestatives de longue durée (implants sous-cutanés et SIU au LNG) représentent des cas particuliers et leur prescription se justifie tout particulièrement en cas de risque de non observance de la pilule.

L'avenir de la contraception progestative dépend essentiellement des progrès dans le contrôle des effets secondaires qui lui sont trop souvent associés (saignements irréguliers, prise de poids...).

Par ailleurs, les modalités de remboursement par la Sécurité sociale conditionneront certainement la diffusion de la contraception progestative.

**Que pensez-vous des indications de la contraception progestative : En postchirurgical gynécologique ? En sénologie ? Dans les cas de contre-indications vasculaires aux estrogènes ? En contraception d'urgence ? Dans la symptomatologie hyperestrogénique ? Chez la femme tabagique ?**

**En postchirurgical gynécologique**

De par le risque veineux postopératoire, la contraception progestative trouve une autre légitimité dans ce contexte. Cependant, l'atrophie endométriale associée à cette prescription devra être reconsidérée pour certains d'entre eux en cas de résection endométriale ou de curetage. À l'inverse, après chirurgie pour endométriose, la prescription d'une contraception progestative semble particulièrement pertinente (cf : ci-dessous).

**En sénologie**

La contraception macroprogestative est proposée dans le traitement des mastodynies (cf : paragraphe précédent).

**Dans les cas de contre-indications vasculaires aux estrogènes**

La contraception progestative est particulièrement indiquée en cas de facteurs de risque de thrombose veineuse sans toutefois perdre de vue l'existence d'autres modalités contraceptives tels que les DIU au cuivre, les préservatifs... , voire la stérilisation tubaire.

**En contraception d'urgence**

Le comité d'experts a souhaité ajouter un commentaire sur la contraception d'urgence.

La contraception d'urgence utilise le lévonorgestrel (Norlevo®, 1,5 mg). Elle ne constitue en aucun cas une méthode contraceptive à part entière et son utilisation devrait être évitée par la bonne observance et un meilleur accès aux contraceptifs classiques.

Cependant, compte tenu de la facilité d'accès et de son caractère universellement dispensable, le Norlevo® constitue, dans les 72 heures qui suivent le rapport, la seule méthode contraceptive d'urgence validée. L'efficacité du Norlevo® est ici de 84 % contre seulement 63 % après ce délai de 72 heures [119].

Quand le délai est plus long (supérieur à 72 heures), le DIU au cuivre représente la méthode la plus évaluée avec 99 % d'efficacité s'il est inséré dans les cinq jours suivants le rapport sexuel [120]. Il n'existe pas d'argument pour préférer la pose d'un SIU au lévonorgestrel au stérilet au cuivre comme méthode contraceptive d'urgence, même si le SIU au LNG n'est pas recommandé à ce jour en contraception d'urgence.

**Dans la symptomatologie hyperestrogénique**

C'est l'effet antigonadotrope de certains progestatifs qui motive la prescription d'une contraception progestative pour traiter un trouble engendré ou aggravé par une hyperestrogénie relative ou absolue (en particulier au moment de la périménopause), par exemple : l'hyperplasie simple de l'endomètre.

**Chez la femme tabagique**

Du fait du risque vasculaire, une contraception progestative non androgénique et sans effet glucocorticoïde constitue une bonne alternative à la contraception combinée après 35 ans (Tableau 4).

**Quels sont les bénéfices supplémentaires dans des situations particulières : endométriose (SIU au LNG) ; fibrome ; adénomyose ; ou situation gynécologique particulière ?**

**Endométriose**

Le bénéfice de la contraception progestative sur les symptômes endométriosiques apparaît logique et il est exposé dans plusieurs études utilisant le SIU au LNG [121–125]. Cet avantage s'explique probablement par l'aménorrhée induite mais aucune étude ne permet à ce jour de l'affirmer. En revanche, l'utilisation de pilules microprogestatives ne paraît pas indiquée lorsque celles-ci entraînent une certaine estrogénécité quand elles ne sont pas antigonadotropes.

**Fibrome**

Le bénéfice des progestatifs contraceptifs sur les fibromes n'est pas clairement établi.

Dans cette indication, ils ne sont justifiés que d'un point de vue symptomatique, en cas de ménorragies invalidantes, l'efficacité des progestatifs étant alors essentiellement liée à l'effet endométrial ou sur l'adénomyose associée dans plus de 60 % des cas [126].

Au contraire, devant la découverte fortuite d'un fibrome (asymptomatique) chez une patiente sous estroprogestatifs, il n'existe pas d'argument dans la littérature pour substituer par une contraception progestative.

#### Adénomyose

Le SIU au LNG est le plus étudié des progestatifs contraceptifs dans cette indication.

La revue de Bahamondes et al. conclut à son intérêt dans la prise en charge des patientes souffrant d'adénomyose [127]. La revue retrouve une diminution des dysménorrhées et métrorragies mais n'intègre que trois études [128–130] dont les effectifs sont limités.

Récemment, le bénéfice lié à l'utilisation du SIU au lévonorgestrel a été confirmé chez 47 patientes souffrant d'adénomyose [131].

#### Situation gynécologique particulière

En cas d'hyperplasie de l'endomètre associée à un traitement par le tamoxifène, la pose d'un SIU au lévonorgestrel pourrait constituer une thérapeutique pertinente en raison de son effet atrophiant sur l'endomètre [132,133]; en fait, on sait aujourd'hui qu'il existe une atrophie sous-jacente à l'aspect kystique superficiel. Cependant, en raison des incertitudes sur l'éventualité d'un rôle des progestatifs sur le cancer du sein, cette pratique semble imprudente.

#### Que reste-il des contre-indications ?

Les contre-indications restent :

- **le méningiome** dans la mesure où environ 70% de ces tumeurs expriment à leur surface un récepteur à la progestérone [119].

Des cas de régression tumorale ont été décrits sous Mifepristone, RU486 [134] et il semble au contraire exister un lien entre méningiome et exposition aux estroprogestatifs exogènes [135].

D'autres cas rapportés font état de développement de méningiome sous acétate de megestrol [136] :

- **la tumeur hépatique, la cholestase hépatique, la cirrhose**

Le risque de survenue d'une tumeur hépatique bénigne ou maligne est rapporté de longue date sous estroprogestatifs. Un risque d'hépatocarcinome sous acétate de cyprotérone à forte dose a été évoqué dans des études menées in vitro.

Une revue de 1996 portant sur le suivi de plus de 2500 sujets traités pendant six, sept ans en moyenne par acétate de cyprotérone n'a pas rapporté de tumeur hépatique [137].

En 1997, six cas d'hépatome ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'acétate de cyprotérone, mais ici encore de nombreux facteurs peuvent intervenir sur ce risque (traitements associés, hormone de croissance, pathologie associée de type cancer de la prostate...).

Clairement, les études de pharmacovigilance ne permettent pas actuellement de rapporter un risque

accru d'hépatocarcinome sous association estroprogestative ou sous acétate de cyprotérone. Cependant, la contraception progestative est une méthode de dernier choix pour les femmes atteintes d'hépatite virale active, de cirrhose sévère ou de tumeur hépatique [120].

- **un antécédent personnel d'accident artériel ;**
- **un accident thromboembolique évolutif** quelle que soit la méthode contraceptive progestative ;
- **les tumeurs sensibles aux progestatifs** (cancer du sein, de l'endomètre) et les **métrorragies inexplicables**.

#### La dystrophie ovarienne est-elle une contre-indication à la contraception progestative (par rapport au risque de développement de kyste) ?

La dystrophie ovarienne est une contre-indication pour les microprogestatifs, le SIU au lévonorgestrel et l'implant sous-cutané. L'utilisation des progestatifs fortement antigonadotropes paraît, dans ce cas, la plus appropriée, la dystrophie ovarienne n'est donc pas une contre-indication pour les macroprogestatifs.

#### Un antécédent de grossesse extra-utérine (GEU) est-il une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception progestative ?

Non, un antécédent de GEU n'est pas une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception progestative. Cependant, il faut éviter les microprogestatifs non anti-ovulatoires en cas d'antécédent de GEU ; ceux-ci sont en effet connus pour augmenter de façon importante le risque de GEU en général mais aussi pour en majorer le risque de récurrence [138].

Le SIU au lévonorgestrel n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent de GEU. Il apporterait une diminution par un facteur 10 du risque de GEU par rapport aux stérilets au cuivre [139].

#### Lexique

**Androcure®**: cyprotérone

**Cerazette®**: desogestrel

**Exluton®**: lynestrénol\*

**Lutényl**: nomégestrol

**Lutéran®**: chlormadinone

**Microval®**: lévonorgestrel

**Milligynon®**: noréthistérone\*

**Mirena®**: SIU au levonorgestrel

**Ogyline®**: norgestriénone

**Orgamétril®**: lynestrénol\*

**Primolut-nor®**: noréthistérone\*

**Dépo-Provera®**: médorprogestérone

**Implanon®**: implant à l'étonorgestrel

\* Dérivés de la 19 nortestotérone.

## Annexe

Liste des questions établies par le comité d'organisation, à laquelle le comité d'experts a répondu.

### En préambule

En matière de contraception progestative, le praticien peut être amené à utiliser des molécules très différentes, tant par leurs modes d'action que par leurs modalités d'administration. Pour ces contraceptifs progestatifs, prescrits en première intention ou en alternative aux estroprogestatifs, un certain nombre de questions demeurent, même si la littérature médicale s'enrichit régulièrement de nouvelles connaissances.

Les questions posées dans cette mise au point concernent l'ensemble des produits utilisés en matière de contraception progestative, à savoir les macroprogestatifs, les microprogestatifs, les systèmes intra-utérins au lévonorgestel, les implants et les progestatifs injectables.

### Mode d'action et efficacité de la contraception progestative

- Quel est le mode d'action des différents types de contraception progestative ?
- Quelle est l'efficacité des différents modes de contraception progestative, y compris les macroprogestatifs et quels sont leurs indices de Pearl respectifs ?
- Sur quels arguments considère-t-on que les macroprogestatifs ont une efficacité contraceptive ? Peut-on les prescrire dans un seul but contraceptif ?
- Les systèmes intra-utérins (SIU) au progestatif (lévonorgestrel) sont-ils plus efficaces sur le plan contraceptif que les DIU au cuivre ?
- Quelles sont les interactions médicamenteuses possibles avec la contraception progestative ?

### Contraception progestative et sein

- Quel est l'impact de la contraception progestative sur :
  - le sein normal/densité mammaire ?
  - les pathologies mammaires ?
  - le cancer ?
- Peut-on prescrire une contraception progestative chez une femme ayant :
  - un antécédent de lésion mammaire bénigne ?
  - un antécédent de lésion à risque ?
  - un antécédent personnel de cancer ?
  - un antécédent familial de cancer (femme mutée) ?

### Contraception progestative et os

- Quel est l'effet de la contraception progestative sur la densité osseuse et sur les fractures ?
- Doit-on surveiller les femmes sous contraception progestative au niveau osseux ?
- Doit-on ajouter des estrogènes lors d'une prescription de macroprogestatifs ?

## Contraception progestative, risques cardiovasculaires et métaboliques

### Risques cardiovasculaires

- Quel est le retentissement cardiovasculaire des différents progestatifs ?
- Peut-on prescrire une contraception progestative chez une femme ayant :
  - un antécédent (récent ou ancien) de maladie thromboembolique ?
  - un antécédent (récent ou ancien) de maladie artérielle (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, hypertension artérielle) ?
  - une thrombophilie ?
  - une maladie auto-immune (type lupus érythémateux disséminé) ?
  - un tabagisme significatif ?  
Si oui, laquelle ?
- En matière de risque veineux, qu'en est-il des différences entre progestatifs de deuxième et de troisième générations ?

### Risques métaboliques

- Quel est le retentissement des différents progestatifs sur les métabolismes glucidique et lipidique ?
- Contraception progestative et prise de poids : réalités et mécanismes ?
- Quels sont les effets des progestatifs sur le métabolisme hépatique ?

### Contraception progestative et effets hormonaux

- Profil de sécrétion estrogénique sous progestatifs :
  - quels sont les risques et les conséquences d'une hyperestrogénie sous microprogestatifs (progestatifs de deuxième et troisième générations et implants) et sous SIU au lévonorgestrel ?
  - quels sont les risques et les conséquences d'une hypoestrogénie sous macroprogestatifs ?
- Quels sont les effets des progestatifs sur les autres récepteurs stéroïdiens ?

### Tolérance de la contraception progestative

- Quelles sont les modifications endométriales observées sous contraception progestative ? Peut-on prédire le profil de saignement pour les contraceptions progestatives au long cours ? Quelles sont les modalités thérapeutiques des métrorragies sous contraception progestative ?
- A propos des kystes fonctionnels (microprogestatifs, implant et SIU au lévonorgestrel) :
  - quels sont les mécanismes mis en jeu ?
  - quelle en est leur fréquence ?
  - quelles en sont les complications ?
- Quels sont les effets androgénique et anti-androgénique cutanés de la contraception progestative ? L'acné est-elle

une indication – ou une contre-indication – à la contraception progestative ?

- Quelles sont les manifestations de l'hyperestrogénie sous contraception progestative et leurs modalités de prise en charge ?
- Quel est le retentissement sexuel – central et périphérique – de la contraception progestative ?
- Dans quelles circonstances et suivant quelles modalités faut-il associer un estrogène à la contraception progestative pour en améliorer sa tolérance ? Quel est l'intérêt éventuel d'un SPRM ou d'un autre produit ?
- Quelles sont l'acceptabilité globale et l'observance des différentes modalités contraceptives progestatives ?

## Contraception progestative et postpartum

### Postpartum

- Quelle est la place réelle de la contraception progestative en cas d'allaitement et en l'absence d'allaitement ?
- Quelles sont, dans la pratique, les modalités de prescription d'une contraception progestative (notamment quels sont les délais à respecter par rapport à la date de l'accouchement) ?
- Quelles sont les répercussions de la contraception progestative sur l'allaitement ? Et quelles sont les répercussions sur le développement de l'enfant ?

### Postabortum

- Quelle est la place de la contraception progestative (SIU au lévonorgestrel, implant) dans le postabortum immédiat ?

## Indications et contre-indications de la contraception progestative

- Quelles sont les réelles indications de la contraception progestative ?  
La contraception progestative peut-elle être une contraception de première intention ? Quel est l'avenir de la contraception progestative ?
- Que pensez-vous des indications de la contraception progestative :
  - en postchirurgical gynécologique ?
  - en sénologie ?
  - dans les cas de contre-indications vasculaires aux estrogènes ?
  - en contraception d'urgence ?
  - dans la symptomatologie hyperestrogénique ?
  - chez la femme tabagique ?
- Quels sont les bénéfices supplémentaires dans des situations particulières :
  - endométriose (SIU au lévonorgestrel),
  - fibrome,
  - adénomyose,
  - ou situation gynécologique particulière ?
- Que reste-il des contre-indications ?
- La dystrophie ovarienne est-elle une contre-indication à la contraception progestative (par rapport au risque de développement de kyste) ?

- Un antécédent de grossesse extra-utérine est-il une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception progestative ?

## Références

- [1] Cheng CV, Boettcher B. Effects of steroids on the in vitro forward migration of human spermatozoa. *Contraception* 1981;24:183–94.
- [2] Kühne D, Seidl ST, Göretzlehner G. Contraceptive treatment with chlormadinone and its effect on the endometrium: a histological investigation. *Endokrinologie* 1972;59:295–306.
- [3] Kühne D, Göretzlehner G, Seidl ST. Contraception with low dose chlormadinone acetate: clinical and histological results. *Acta Eur Fertil* 1970;2:75–84.
- [4] Sheppard BL. Endometrial morphological changes in IUD users: a review. *Contraception* 1987;36:1–10.
- [5] Jondet M, Letellier B, Verdys MT. Endometrial vascularization in Levonorgestrel intrauterine device users; computerized microvessel measurement study. *Contraception* 2005;71:60–4.
- [6] Blacker CSJM, Dubourg D, Denis-Rigaud C, Fourtillan JB. Action de la promegestone à la dose de 0,500 mg/j vingt jours par mois sur le pic ovulatoire de LH. *Hormones, Reproduc, Metab* 1986;3:277–82.
- [7] Couzinet B, Young J, Kujas M, Meduri G, Brailly S, Thomas JL, et al. The antigonadotropic activity of a 19-nor-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4191–6.
- [8] Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod* 1996;11:737–40.
- [9] Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, Van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 micrograms desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 1é-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005;71:8–13.
- [10] Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999;14:982–5.
- [11] Skouby SO. The influence on the pituitary-ovarian function, cervical mucus and vaginal cytology of a new progestational compound. *Contraception* 1976;14:529–39.
- [12] Pélissier C, Basdevant A, Conard J, Denis C, Caby J, Grimard A, et al. Administration prolongée d'acétate de Chlormadinone. Effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynécologie* 1991;42:79–86.
- [13] Chassard D, Schatz B. Activité antigonadotrope de l'acétate de chlormadinone chez la femme en période d'activité génitale. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:29–34.
- [14] Jamin C, Batallan A, Madelenat P. Propriétés antigonadotropes d'un progestatif norprégnane: l'exemple du noméggestrol acétate. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:70–81.
- [15] Grimes DA, Lopez LM, Manion C, Schulz KF. Cochrane systematic reviews of IUD trials: lessons learned. *Contraception* 2007;75:S55–9.
- [16] French R, Van Vliet H, Cowan F et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. CD001776.
- [17] Thonneau PF, Almont T, de la Rochebrochard E, Maria B. Risk factors for IUD failure: results of a large multicentre case-control study. *Hum Reprod* 2006;21:2612–6.
- [18] Thonneau PF, Almont TE. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. `javascript:AL.get(this, 'jour', 'Am J Obstet`

- Gynecol.'). *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:248–53. Epub 2008 Jan 25.
- [19] ACOG practice bulletin. No. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453-72.
- [20] Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263–72.
- [21] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary-BNF40*, September 2000.
- [22] Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Storch A, Fitzner M, Rühl E. New aspects on the mechanism of action of contraceptive steroids: recent pharmacokinetic studies of low dose formulations. *Adv Contracept* 1991;1:149–63.
- [23] Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids. An update. Shenfield GM, Griffin JM. *Clin Pharmacokinet* 1991 20: 15–37.
- [24] Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534–9.
- [25] Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999;59:71–8.
- [26] Levy MJ, Smotrich DB, Widra EA, Sagoskin AW, Murray DL, Hall JL. The predictive value of serum progesterone and 17-OH progesterone levels on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:161–6.
- [27] Matiluko AA, Soundarajan L, Hogston P. Early contraceptive failure of Implanon in an HIV-seropositive patient on triple antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and efavirenz. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:277–8.
- [28] Greendale GA, Palla SL, Ursin G, Laughlin GA, Crandall C, Pike MC, et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol* 2005;162:826–34.
- [29] Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, Brown JB, Smith MA, Burrows GD. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1617–21.
- [30] Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985;2:373–7.
- [31] Colin C, Gaspard U, Lambotte R. Relationship of mastodynia with its endocrine environment and treatment in a double blind trial with lynestrenol. *Arch Gynakol* 1978;225:7–13.
- [32] Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM, Walker K, Mansel RE, Preece PE, et al. A randomised controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:71–6.
- [33] Lavieille F. *Actualités reproduction humaine* 1998; vol 6, n° 1.
- [34] Euhus DM, Uyehara C. Influence of parenteral progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. *J Am Coll Surg* 1997;184:596–604.
- [35] Pons JY, Bernard AM, Thomas JL. L'acétate de nomégestrol dans le traitement des mastopathies bénignes. Résultats d'un essai contrôlé *Le Sein* 1996;6:19–23.
- [36] Plu-Bureau G, Thalabard JC. Les progestatifs en cancérologie mammaire. Progestatifs et cancer du sein: données épidémiologiques. 28es journées de la SFSPM. Lille, novembre 2006.
- [37] 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* 1996; 347: 1713–27.
- [38] Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105:844–50.
- [39] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375–81.
- [40] Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev* 1999;23:290–6.
- [41] Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270–7.
- [42] Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96:841–4.
- [43] Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;151:396–403.
- [44] Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004;69:353–60.
- [45] Meirik O, Farley TM, Sivin I, Diaz S. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I. Contraceptive efficacy and reproductive health. *International Collaborative Post Marketing Surveillance. Contraception* 2001;63:167–86.
- [46] Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106: 813–7.
- [47] Stanford JL, Brinton LA, Hoover RN. Oral contraceptives and breast cancer: results from an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1989;60:375–81.
- [48] Oral contraceptives and breast cancer. *IPPF Med Bull* 1989; 23: 3.
- [49] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004;91:219–37.
- [50] Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A Report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831–6.
- [51] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303–14.
- [52] Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998;339:424–8.
- [53] Lappe JM, Stegman MR, Recker RR. The impact of lifestyle factors on stress fractures in female Army recruits. *Osteoporos Int* 2001;12:35–42.
- [54] Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Makarainen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000;15:118–22.

- [55] Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006;73:470–87.
- [56] Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *BJOG* 2001;108:1214–21.
- [57] Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004;103:899–906.
- [58] Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82:1580–6.
- [59] Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994;308:247–8.
- [60] Cundy T, Reid I. Depot medroxyprogesterone and bone density. *BMJ* 1994;308:1567–8.
- [61] Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004;35:434–41.
- [62] Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents—the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;39:296–301.
- [63] Naessen T, Olsson SE, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception* 1995;52:35–9.
- [64] Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, et al. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod* 2006;21:466–70.
- [65] Zartarian M, Chevallier T, Micheletti MC, Leber C, Jamin C. Tolérance biologique et clinique du Nomégestrol acétate, administré seul puis associé en séquentiel inversé au 17 $\beta$  estradiol cutané, chez des femmes à risque présentant une dyslipoprotéïnémie de type II a. *Annales d'Endocrinologie* 1998;59:411–6.
- [66] Pelissier C, Basdevant A, Conard J, Egloff M, Husson T, Guyenne TT. Contraception progestative par l'acétate de chlormadinone chez les femmes à risques vasculaires. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1987;15:45–54.
- [67] Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996;24:1–19.
- [68] Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482–90.
- [69] Pakarinen P, Lähteenmäki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:423–8.
- [70] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestogens on activated protein (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594–600.
- [71] Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Bouma BN, Grobbee DE. Effect of second- and third-generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2002;87:199–205.
- [72] Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception* 1998;57:385–92.
- [73] Conard J, Samama M, Horellou MN, Zorn JR, Neau C. Anti-thrombin III and oral contraception with progestagen-only preparation. *Lancet* 1979;2:471.
- [74] Bounameaux H, Duckert F, Walter M, Bounameaux Y. The determination of antithrombin III. Comparison of six methods. Effect of oral contraceptive therapy. *Thromb Haemost* 1978;39:607–15.
- [75] Barbosa I, Coutinho E, Athayde C, Ladipo O, Olsson SE, Ulmsten U. The effects of norgestrel acetate subdermal implant (Uniplant) on carbohydrate metabolism, serum lipoproteins and on hepatic function in women. *Contraception* 1995;52:111–4.
- [76] Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, et al. Use of the etonorgestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007;22:2196–201.
- [77] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
- [78] Heinemann LA, Assmann A, Dominh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67–73.
- [79] Canonic M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–5.
- [80] August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1862–6.
- [81] Khaw KT, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:403–7.
- [82] Millet D, Keledjian P, Corvol P, Milliez P, Menard J. Contraception par la progestérogène en continu chez les femmes hypertendues. *Gynécologie* 1979;30:531–6.
- [83] Spellacy WN, Birk SA. The effect of intrauterine devices, oral contraceptives, estrogens, and progestogens on blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:912–9.
- [84] Oelkers W, Schonshofer M, Blumel A. Effects of progestone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:882–90.
- [85] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437–41.
- [86] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167–73.
- [87] Gompel A, Pelissier C, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Hormones et lupus. *Rev Med Intern* 1985;6:543–52.
- [88] Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539–49.
- [89] Tincani A, Nuzzo M, Lojaco A, Cattalini M, Meini A. Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:600–5.
- [90] Jungers P, Dougados W, Pélissier C. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618–23.

- [91] Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S343–8.
- [92] Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927–33.
- [93] Faddah LM, Al-Rehany MA, Abdel-Hamid NM, Bakeet AA. Oxidative stress, lipid profile and liver functions in average egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users. *Molecules* 2005;10:1145–52.
- [94] Westhoff C. Depot medroxyprogesterone acetate contraception. Metabolic parameters and mood changes. *J Reprod Med* 1996;41:401–6.
- [95] Collins D. Selectivity information on desogestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1010–6.
- [96] Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon(R) on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:355–60. Epub 2007 Sept 14.
- [97] Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD006133.
- [98] Ball MJ, Ashwell E, Gillmer MD. Progestagen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norethisterone. *Contraception* 1991;44:223–33.
- [99] Ronnerdag M, Odlind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716–21.
- [100] Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years' experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983;39:187–92.
- [101] Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999;60:1–8.
- [102] Kivela A, Ruuskanen M, Agren U, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microgram/day) or levonorgestrel (30 microgram/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:71–7.
- [103] Gompel A. *Connectivites et Contraception*. In: Serfaty D, editor. *Contraception*. 3<sup>e</sup> Edn. Paris: Masson; 2007. p. 397–404.
- [104] Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* 1998;58:109S–15S.
- [105] Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro L, Kaunitz A. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon®): results from 11 international clinical trials. *Fertility and Sterility* 2008: "in press".
- [106] Durand JL, Bressler R. Clinical pharmacology of the steroidal oral contraceptives. *Adv Intern Med* 1979;24:97–126.
- [107] Jiménez MF, Arbo E, Vettori D, de Freitas FM, Cunha-Filho JS. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and the copper intrauterine device on subendometrial microvascularization and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2008.
- [108] Alvarez F, Brache V, Faundes A, Tejada AS, Thevenin F. Ultrasonographic and endocrine evaluation of ovarian function among Norplant implants users with regular menses. *Contraception* 1996;54:275–9.
- [109] ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16: 1527–35.
- [110] Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63:463–92.
- [111] Paul C, Skegg DC, Williams S. Depot medroxyprogesterone acetate. Patterns of use and reasons for discontinuation. *Contraception* 1997;56:209–14.
- [112] Li RH, Lo SS, Teh DK, Tong NC, Tsui MH, Cheung KB, et al. Impact of common contraceptive methods on quality of life and sexual function in Hong Kong Chinese women. *Contraception* 2004;70:474–82.
- [113] Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TM. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception* 1995;52:363–9.
- [114] Brache V, Faundes A, Alvarez F. Risk-benefit effects of implantable contraceptives in women. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:321–32.
- [115] Zartarian M, Micheletti MC, Gauthier A, Torres C, Dewailly D. Effects of nomegestrol acetate administered alone or with cutaneous 17 beta estradiol in inversed sequence on cycle quality and hot flashes in periomenopausal women. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:69–76.
- [116] Britton C, McCormick FM, Renfrew MJ, Wade A, King SE. Support for breastfeeding mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD001141.
- [117] Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, Geirsson RT, Dieben TO. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intra uterine contraceptive device in lactating women. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1174–80.
- [118] Grimes D, Schulz K, Stanwood N. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. CD001777. Review.
- [119] Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric* 2003;6:285–92.
- [120] WHO. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 3eme edition, WHO 2004.
- [121] Al-Jefout M, Palmer J, Fraser IS. Simultaneous use of a levonorgestrel intrauterine system and an etonogestrel subdermal implant for debilitating adolescent endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:247–9.
- [122] Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:67–70.
- [123] Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485–8.
- [124] Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505–8.
- [125] Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3-year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789–93.
- [126] Afsapps. Recommendations of good practice: drug therapy for fibroma of uterus. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(7-8): 547–52.
- [127] Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75:S134–9.
- [128] Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426–9.

- [129] Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception* 1999;60:51–3.
- [130] He SM, Wei MX, Han YH, He LH. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40:536–8.
- [131] Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008.
- [132] Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* 2007;114:1510–5.
- [133] Neven P. Local levonorgestrel to prevent tamoxifen-related endometrial lesions. *Lancet* 2000;356:1698–9.
- [134] Lamberts SW, Tanghe HL, Avezaat CJ, Braakman R, Wijngaarde R, Koper JW, et al. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:486–90.
- [135] Custer B, Longstreth Jr WT, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006;6:152.
- [136] Gruber T, Dare AO, Balos LL, Lele S, Fenstermaker RA. Multiple meningiomas arising during long-term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. Case report. *J Neurosurg* 2004;100:328–31.
- [137] Rabe T, Feldmann K, Heinemann L, Runnebaum B. Cyproterone acetate: is it hepato- or genotoxic? *Drug Saf* 1996;14:25–38.
- [138] Fernandez H, Coste J, Job-Spira N, Spira A, Papiernik E. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine: étude cas témoins dans 7 maternités de la région parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:373–9.
- [139] Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:50–4.
- [140] Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leca E. Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Implanon®: difficultés d'insertion et de retrait, échecs contraceptifs. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:986–90.
- [141] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular and Steroid Hormone Contraception. A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. Description and validation of methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1513–47.
- [142] Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004;47:277–83.