

## Pratique pharmaceutique: quoi de neuf?

# La nouvelle possibilité de la contraception hormonale d'urgence

Eva Franz, Brigitte Frey Tirri, Isabelle Arnet

**En mai 2009, l'agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une autorisation de mise sur le marché pour ellaOne® (principe actif: ulipristal, UPA) comme contraception hormonale d'urgence. La «pilule du (sur)lendemain» peut être prise cinq jours (120 heures) après un rapport sexuel non protégé. Sa délivrance est soumise à ordonnance dans la zone européenne et la vente libre en pharmacie n'est pas encore prévue. Nous ne savons pas encore si, et le cas échéant quand, ce médicament sera mis sur le marché en Suisse.**

La délivrance de la «pilule du lendemain» dans les pharmacies d'officine s'est bien établie depuis son introduction en Suisse en 2002 et offre un accès simple et rapide. Une étude a pu montrer que la vente libre n'a pas modifié les habitudes contraceptives dans notre pays et que le comportement sexuel n'en est pas devenu plus risqué [1]. Les derniers chiffres de l'Office fédéral des statistiques (2010) montrent une légère tendance à la baisse du nombre d'interruptions de grossesse depuis 2004 [2]. On ne sait pas si cette baisse est également liée à la pratique d'une délivrance facilitée de la contraception d'urgence dans les pharmacies d'officine.

Actuellement, deux méthodes de contraception d'urgence sont utilisées en Suisse (voir tableau 1):

→ Le lévonorgestrel (LNG) 1,5 mg (Norlevo® Uno): il peut être utilisé

### Le groupe IENK\*

L'IE NK (groupe interdisciplinaire d'experts pour la contraception d'urgence) se compose de médecins, de conseillères de centres de planning familial, de représentants de l'Université de Bâle (Pharmaceutical Care Research Group) et de PLANeS, ainsi que de pharmaciennes d'officine. Son objectif est de soutenir, dans les pharmacies et les centres de planning familial, des conseils de qualité sur la contraception d'urgence, d'encourager la contraception régulière et de favoriser la collaboration entre médecins, pharmaciennes et conseillères des hôpitaux et centres de planning familial.

jusqu'à 72 heures après le rapport sexuel non protégé. Il est en vente libre dans les pharmacies et centres de planning familial après un entretien-conseil entre le pharmacien et la

patiente et une documentation (protocole). Un âge inférieur à 16 ans ne représente pas une contre-indication à sa délivrance.

→ La spirale en cuivre (DIU – dispositif intra-utérin): elle peut être posée par un gynécologue jusqu'à 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou au maximum cinq jours après l'ovulation calculée.

### Action et efficacité clinique [3]

La structure de l'acétate d'ulipristal (UPA) est apparentée à celle de la mifépristone, un antagoniste de la progestérone utilisée en Suisse pour l'interruption de grossesse jusqu'au 49<sup>e</sup> jour d'aménorrhée.

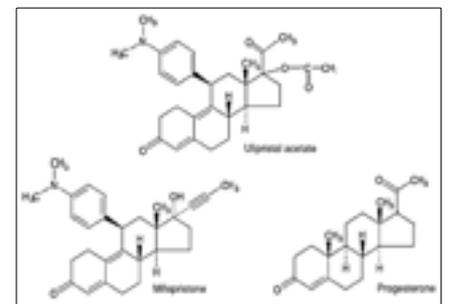


Tableau 1: Comparaison des méthodes de contraception post-coïtales

Traitement	Substance	Première utilisation après des rapports non protégés	Efficacité	Commentaire
Lévonorgestrel	1,5 mg (dose unique)	0–72 h	96–98% diminue avec le temps	Méthode courante en CH et D
Lévonorgestrel	0,75 mg (2 doses toutes les 12 h)	0–72 h	75–85%	Plus disponible en CH et D
Ulipristal	30 mg (dose unique)	0–120 h	98% constante sur la durée	Introduction sur le marché européen (UE) en 2009. CH?
DIU de cuivre		0–120 h après le jour d'ovulation calculé le plus précoce	99%	Disponible en CH et D – méthode la plus efficace
Mifépristone	10, 50 ou 600 mg (dose unique)	0–120 h	85–100%	Uniquement autorisé en Chine et en Russie pour cette indication
Œstrogènes/ Gestagènes	100 µg EE + 0,5 mg LNG (2 doses toutes les 12 h)	0–72 h	75%	Disponible, mais hors indication!
Dose d'œstrogène élevée	5 mg EE (par jour pendant 5 jours)	0–72 h	75%	Méthode dépassée!

EE: éthynylestradiol LNG: lévonorgestrel

L'UPA est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale (PMRs) de la deuxième génération, avec une affinité élevée pour les récepteurs de la progestérone humaine. L'UPA y montre des propriétés antagonistes et partiellement agonistes. L'effet principal cité est l'inhibition ou le retard de l'ovulation. Le mécanisme d'action n'est toutefois pas encore entièrement clarifié. Des études cliniques contrôlées par placebo ont pu montrer une inhibition ou un retard dose-dépendant de la croissance folliculaire ainsi que de l'ovulation par l'UPA tant que le pic de LH n'est pas atteint. Autrement dit, l'UPA peut encore provoquer un retard de l'ovulation même en cas d'élévation du taux de LH, très peu de temps avant l'ovulation (jour -5 à jour -1 avant l'ovulation). Apparemment, l'UPA montre aussi un effet inhibiteur direct sur l'ovulation et retarde la maturation de l'endomètre. Une influence sur l'implantation ne peut pas être exclue. Ceci explique la fenêtre thérapeutique plus longue de l'UPA par rapport au LNG, qui doit absolument être administré avant l'élévation de LH pour obtenir le même effet (jour -5 à jour -3 avant l'ovulation). L'UPA est ainsi plus efficace que le LNG particulièrement un à deux jours avant l'ovulation; pendant ce laps de temps, il peut retarder l'ovulation de cinq jours dans 59% des cas, contre 12% avec le lévonorgestrel.

L'efficacité de l'UPA a été confirmée dans plusieurs études cliniques ainsi que par une méta-analyse. Deux études randomisées en simple ou en double aveugle ont comparé les taux de grossesse sous UPA et LNG alors que l'étude ouverte avait comme groupe de comparaison des femmes ayant eu des rapports sexuels non protégés, mais sans contraception d'urgence.

Les résultats des études randomisées ont montré que l'UPA est au moins aussi efficace que le LNG lorsqu'il est pris en l'espace de 72 heures (taux de grossesse de 0,9% pour l'UPA vs 1,7% pour le LNG). L'étude ouverte a montré que l'UPA pris entre 72 et 120 heures après le rapport sexuel non protégé protège nettement mieux d'une grossesse que le LNG (le LNG n'est pas autorisé par Swissmedic pour cet intervalle de temps). Sur 203 femmes (UPA n=97/LNG n=106), trois grossesses se sont développées sous LNG, aucune sous UPA. De plus, l'UPA maintient son degré d'efficacité sur 120 heures.

## Posologie et administration

Un comprimé d'UPA 30 mg doit être pris le plus rapidement possible, au plus tard 120 heures après le rapport sexuel non protégé, avec ou sans repas. Mais il faut au préalable exclure l'éventualité d'une grossesse préexistante. L'UPA ne doit pas remplacer une contraception régulière. En raison de son affinité aux récepteurs de la progestérone, l'UPA peut influencer l'effet des médicaments contenant des gestagènes. L'efficacité contraceptive des micropilules ou des préparations contenant uniquement des gestagènes peut donc être réduite. C'est pourquoi il est conseillé d'utiliser une méthode barrière complémentaire jusqu'au prochain saignement de privation lorsque l'UPA est pris sous méthode de contraception hormonale. Il n'est pas recommandé de prendre plusieurs comprimés au cours d'un même cycle, ce qui est en revanche possible avec le LNG.

## Effets indésirables et interactions

Les effets indésirables après la prise d'UPA sont semblables aux effets indésirables du LNG. Dans les études cliniques, des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales ont été rapportées très fréquemment ( $\geq 10\%$ ). Les cas de dysménorrhée, de fatigue et de vertiges étaient fréquents ( $\geq 1\%$  à  $10\%$ ). La longueur du cycle est souvent allongée après la prise d'UPA (de deux jours environ) ou raccourcie après le LNG (d'un jour environ). L'UPA a montré des effets embryolétaux dans l'expérimentation animale. La sécurité par rapport aux embryons humains est inconnue.

L'UPA (et le LNG) est métabolisé in vitro par le CYP3A4. La prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, ritonavir, millepertuis) peut entraîner une baisse du taux plasmatique d'UPA et réduire ainsi son efficacité: elle n'est donc pas recommandée.

La pertinence clinique de l'interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, clarithromycine, etc.) est inconnue. Les substances augmentant le pH gastrique (inhibiteur de la pompe à protons, antagonistes H<sub>2</sub>, antiacides) peuvent réduire les taux plasmatiques d'UPA: la prise concomitante n'est donc pas recommandée.

## Conclusion

La contraception d'urgence est définie comme l'utilisation d'un médicament ou d'une spirale après un rapport sexuel non protégé pour éviter une grossesse non désirée. Les méthodes hormonales sont considérées comme plus agréables que la spirale, bien que celle-ci reste la méthode la plus efficace. Avec la nouvelle «pilule du (sur)lendemain», l'UPA, la fenêtre pour une contraception d'urgence hormonale par voie orale est rallongée de 48 heures; elle augmente donc de 72 heures à 120 heures. L'UPA est au moins aussi efficace que le LNG avec un profil des effets indésirables semblable. Contrairement au LNG, l'UPA peut aussi retarder l'ovulation lorsqu'il est administré à un stade avancé de la croissance folliculaire. Toutefois, l'obligation d'ordonnance et le prix élevé ont un effet négatif sur la disponibilité de la pilule du lendemain UPA.

La place que l'UPA prendra à l'avenir dans la contraception d'urgence n'est pas encore définie. Le lévonorgestrel reste pour le moment le premier choix. ■

Cet article a été rédigé par Eva Franz, pharmacienne, par le Dr méd. Brigitte Frey Tirri, médecin-chef de la clinique pour femmes de l'hôpital cantonal Bruderholz, et par le Dr Isabelle Arnet, Pharmaceutical Care Research Group de l'Université de Bâle, sur mandat du groupe d'auteurs pour la pharmacie basée sur les évidences et en collaboration avec le groupe interdisciplinaire d'experts pour la contraception d'urgence IENK\*. L'article a été relu par le Dr Marianne Beutler, Thomas Kappeler, le Dr Anita Thomae, le Dr Christina Ruob Fuchs, le Prof. Kurt Hersberger et Christine Sieber.

## Adresse de correspondance

Eva Franz  
Murifeldweg 7  
3006 Berne  
E-mail: evamaria.franz@gmail.com

**Littérature\***

- [1] Arnet I, Frey Tirri B, Zemp Z, et al. Emergency hormonal contraception in Switzerland: A comparison of the user profile before and three years after deregulation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(5): 349–356
- [2] Berrut S. Bundesamt für Statistik BFS, Sektion Gesundheit der Bevölkerung. Statistik des Schwangerschaftsabbruchs 2009 [online]. Verfügbar unter: [www.admin.ch/br/aktuell/](http://www.admin.ch/br/aktuell/)

- 00091/index.html?lang=de&msg-id=33638 (zuletzt abgerufen am 15.1.2011)
- [3] European Medicines Agency EMA. CHMP assessment report for EllaOne – ulipristal acetate. Doc ref: EMEA/261787/2009 2009 [online]. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf) (zuletzt abgerufen am 3.8.2011)

La liste complète de littérature est disponible sur demande auprès de l'adresse de correspondance.

**Tableau 2: Comparaison de méthodes de contraception d'urgence lévonorgestrel, acétate d'ulipristal et spirale de cuivre**

	<b>Lévonorgestrel (LNG)</b>	<b>Acétate d'ulipristal (UPA)</b>	<b>Spirale de cuivre (DIU)</b>
<b>Mode d'action</b>	Gestagènes  Perturbe l'ovulation et empêche le transport de l'ovule et des spermatozoïdes. Pas de preuve d'une protection contre l'implantation embryonnaire. N'entraîne pas l'interruption d'une grossesse implantée.	Modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone (PMRs)  Repousse l'ovulation (éventuellement effet inhibiteur direct sur l'ovulation) et influence le développement de l'endomètre en phase sécrétoire. Une influence sur l'implantation ne peut pas être exclue.	– Effet local sur utérus, trompes et col utérin. – Effet toxique et inhibiteur sur les spermatozoïdes – Réaction inflammatoire de l'endomètre: des enzymes cytotoxiques empêchent la nidation – Des cellules inflammatoires comme les macrophages phagocytent les spermatozoïdes – Empêche le transport de l'ovule et des spermatozoïdes
<b>Mode de prise/ de pose</b>	– 1 comprimé à 1,5 mg – Prise si possible au cours des 12 h après les rapports – Prise avant le repas – Si vomissements au cours des 3 h après la prise, répéter la prise – Plusieurs prises possibles au cours d'un cycle menstruel	– 1 comprimé à 30 mg – Prise si possible rapidement après les rapports – Prise indépendante d'un repas – Si vomissements au cours des 3 h après la prise, répéter la prise – La prise répétée au cours d'un cycle menstruel n'est pas recommandée par le fabricant	– Pose de la spirale par un gynécologue – 5 à 6 semaines après la pose, contrôle échographique de la bonne position – Utilisation du DIU pendant 5 à 10 ans
<b>Efficacité</b>	0 à 72 heures après des rapports non protégés	0 à 120 heures après des rapports non protégés	0 à 120 heures ou au plus tard 5 jours après ovulation calculée après rapports non protégés
<b>Enfants et adolescents</b>	Uniquement des données très limitées disponibles sur l'utilisation chez des jeunes filles de moins de 16 ans, mais l'utilisation chez des jeunes filles âgées de moins de 16 ans ne représente pas une contre-indication. Chez les jeunes filles, il faut exclure un rapport avec violences sexuelles. Le suivi est important!	Adolescentes à partir de 18 ans. Sécurité et efficacité prouvée dans des études uniquement pour les femmes à partir de 18 ans.	Peut aussi être utilisée chez les femmes n'ayant pas encore eu d'enfant. Décision à prendre par le médecin.
<b>Lieu de la prise/ disponibilité</b>	Disponible chez le médecin, les centres de planning familial, sans ordonnance dans les pharmacies (entretien obligatoire avec le pharmacien et protocole).	Médecin (soumis à ordonnance dans l'UE)	Médecin (gynécologue)
<b>Grossesse préexistante</b>	Le LNG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (contre-indiqué), mais n'entraîne pas d'interruption de grossesse.	La présence ou la suspicion d'une grossesse représente une contre-indication.	La présence ou le soupçon d'une grossesse représente une contre-indication.
<b>Allaitement</b>	Le LNG passe en faibles quantités dans le lait maternel, mais il ne faut pas arrêter l'allaitement.	Passage dans le lait maternel non clarifié. Arrêt de l'allaitement recommandé par le fabricant pendant 36 h après la prise d'UPA.	Peut être utilisé sans réserve.
<b>Effets indésirables</b>	Entre autres: nausées, fatigue, céphalées, douleurs abdominales.	Entre autres: nausées, fatigue, céphalées, douleurs abdominales.	– Risque d'infection (surtout au cours du 1 <sup>er</sup> mois après la pose) – Hyperménorrhée, métrorragies, dysménorrhée – Douleurs abdominales ou dorsales en cas de dislocation.

	Lévonorgestrel (LNG)	Acétate d'ulipristal (UPA)	Spirale de cuivre (DIU)
<b>Décalage de la menstruation suivante</b>	La menstruation peut survenir plus tôt, à temps ou plus tard. Effectuer un test de grossesse en cas d'absence de menstruation au cours des 3 semaines après la prise ou de menstruation plus faible que d'habitude.	La menstruation peut survenir plus tôt, à temps ou plus tard. Effectuer un test de grossesse en cas d'absence de menstruation au cours des 3 semaines après la prise ou de menstruation plus faible que d'habitude.	
<b>Contraception après la prise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Préservatif</li> <li>– Si la patiente utilise une méthode de contraception hormonale, possibilité d'un schéma différentiel (voir article de la CMPS sur la «Contraception d'urgence» paru en 2008 dans le pharmaJournal. Il est accessible en ligne sur <a href="http://www.pharmasuisse.org">www.pharmasuisse.org</a>, sous → Prestations → Publications → Articles de la CMPS. D'autres documents (protocoles ...) sont réservés aux membres de pharmaSuisse sous → Prestations → Offre → Modèles de documents).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Préservatif</li> <li>– Si la patiente utilise une méthode de contraception hormonale, utiliser quand même un préservatif en plus jusqu'à la prochaine menstruation (réduction de l'effet de la contraception hormonale par l'UPA).</li> </ul>	
<b>Interactions</b>	<p>Métabolisation in vitro par le CYP3A4.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inducteurs des enzymes hépatiques: métabolisme renforcé du LNG.</li> <li>2. Inhibiteurs d'enzymes hépatiques: élévation possible des taux de LNG</li> </ol>	<p>Métabolisation in vitro par le CYP3A4.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inducteurs d'enzymes hépatiques: réduction des taux plasmatiques d'UPA avec influence éventuelle sur la capacité d'action. La prise concomitante n'est pas recommandée.</li> <li>2. Inhibiteurs d'enzymes hépatiques: élévation possible des taux d'UPA par des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Pertinence clinique: encore inconnue.</li> <li>3. L'UPA peut théoriquement interagir avec des médicaments contenant de la progestérone et nuire à l'effet contraceptif (p.ex. pilules combinées). Après la prise de l'UPA et de la pilule contraceptive, un moyen contraceptif local supplémentaire (préservatif) doit être utilisé jusqu'à la prochaine menstruation.</li> <li>4. Les substances augmentant le pH gastrique (p.ex. les antiacides, antagonistes H2, inhibiteurs de la pompe à protons) peuvent réduire les taux plasmatiques d'UPA. La prise concomitante n'est pas recommandée.</li> </ol>	
<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité connue par rapport au LNG ou à l'un des excipients</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Troubles graves de la fonction hépatique p.ex. porphyrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité connue par rapport à l'UPA ou à l'un des excipients</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Troubles graves de la fonction hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladies inflammatoires aiguës du bas-ventre</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Allergie au cuivre, maladie de Wilson</li> <li>– Risque plus élevé de maladies sexuellement transmissibles (contre-indication relative, protection par antibiotiques possible)</li> </ul>