

Gynécologie, Obstétrique et Reproduction

Journées Jean Cohen

Pavillon Dauphine, Paris, 4 et 5 Novembre 2011

Session de la Société Francophone de Contraception

**Contraception d'urgence :
Quoi de neuf en 2011 ?**

David Serfaty



Hôpital Saint-Louis, Paris

Norlevo[®] 1,5 mg

- Norlevo[®] = lévonorgestrel 1,5 mg
- Indication = rapport sexuel non protégé ≤ 72 heures (3 jours)
- Mécanismes d'action = inhibition ou retard d'ovulation*
- Taux de grossesse** = 1,1 % à 2,6 % dans les 72 heures ;
2,2 % de 0 à 120 heures

• Mécanisme d'action additionnel ? (= ↑ glycodéline (sérique et intra-utérine) ayant des effets inhibiteurs sur la fertilisation) (M. Durand, *Contraception*, 2010 ; 82 : 526-533)

** Nombre de grossesses constatées rapporté au nombre total de femmes traitées

Efficacité réelle = 69%


Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials*

- ♦ ***« ...Levonorgestrel for EC should be administered as soon as possible after unprotected intercourse. Delaying levonorgestrel administration until the fifth day after unprotected intercourse increases the risk of pregnancy over five times compared with administration within 24h. It is uncertain whether levonorgestrel administration on the fifth day still offers some protection against unwanted pregnancy... »***

****6794 women, 4 WHO randomized trials***

G.Plaggio et al. Contraception 2011

Ellaone[®]

- ◆ Ellaone^{®1} = ulipristal acétate 30 mg (1 comprimé unique)
- ◆ Ulipristal acétate = CDB-2914 = SPRM = modulateur sélectif du récepteur de la progestérone (effets antagonistes et partiellement agonistes au niveau des RP)
- ◆ Indication = rapport sexuel non protégé \leq 120 heures (5 jours)
- ◆ Mécanismes d'action = 
 - 1 = inhibition ou retard de l'ovulation
 - 2 = modifications de l'endomètre
- ◆ Taux de grossesse* = 0,9 % à 1,8 % dans les 72 heures
1,3 % de 0 à 120 heures

* Nombre de grossesses constatées rapporté au nombre total de femmes traitées

Efficacité réelle = 85%

Effacité de *Ellaone*[®] et de *Norlévo*[®] en fonction du temps écoulé entre le rapport sexuel non protégé et la prise du contraceptif d'urgence

	Grossesses n/N (%)		Odds ratio (95 % IC)	p
	Ulipristal acétate	Lévonorgestrel		
Méta-analyse (0-24h)	5/584 (0,9 %)	15/600 (2,5 %)	0,35 (0.11-0.93)	0,035
Méta-analyse (0-72h)	22/1617 (1,4%)	35/1625 (2,2 %)	0,58 (0.33-0.99)	0,046
Méta-analyse (0-120h)	22/1714 (1,3 %)	38/1731 (2,2 %)	0,55 (0.32-0.93)	0,025

◇ Dès les premières 24 heures suivant un rapport sexuel non protégé *Ellaone*[®] réduit significativement de 65% le risque de grossesse non souhaitée par rapport à *Norlevo*[®]

En France, 1 grossesse sur 3 est non désirée¹; 60% de ces grossesses non désirées aboutiront à une IVG²

1 = Bajos, 2004

2 = Vilain, 2009

◇ Dans les 3 premiers jours suivant un rapport sexuel non protégé *Ellaone*® réduit significativement de 42% le risque de grossesse non souhaitée par rapport au lévonorgestrel

Dans les 5 premiers jours suivant un rapport sexuel non protégé *Ellaone*[®] réduit significativement de 45 % le risque de grossesse non souhaitée par rapport à *Norlévo*[®]

QUESTION	REPOSE
<p>Peut-on rassurer une femme quant à l'absence d'effet tératogène de l'ulipristal acétate en cas de grossesse post-<i>Ellaone</i>[®] ?</p>	<p>Par prudence on ne peut répondre que non à cette question dans l'état actuel des connaissances.</p> <p>Un registre est mis en place par HRA Pharma afin de réunir toutes informations disponibles sur les éventuelles grossesses exposées à <i>Ellaone</i>[®] (http://www.hra-registre-grossesses.fr)</p>

Chez l'animal: données concernant la toxicité sur la reproduction = insuffisantes même si aucun potentiel tératogène n'a été observé.

QUE DEVIENNENT LES GROSSESSES EXPOSÉES À L'ULIPRISTAL ACÉTATE ?

- 92 grossesses sous UPA parmi \approx 4000 utilisatrices de ce contraceptif d'urgence (*)

- 61 femmes (66%) = IVG
- 14 femmes (15%) = FCS
- 6 femmes (6,5%) = grossesses à terme**
- 11 femmes (12%) = perdues de vue

*- *Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs, June 17,2010 (FDA)*

*- *Ellaone®-ulipristal acetate FDA Reproductive Drugs Advisory Committee, June 17,2010*

**- *5 nouveaux-nés normaux et 1 hypoplasie nerf optique (non attribuable à UPA)*

*Etude prospective **Stella** en cours en Europe et aux Etats-Unis*

QUESTION	REPOSE
<p>Peut-on délivrer une contraception hormonale estroprogestative ou progestative classique dès après la prise d'<i>Ellaone</i>[®] comme c'est le cas après <i>Norlévo</i>[®] ?</p>	<p>Du fait que l'UPA se lie aux récepteurs de la progestérone avec une forte affinité, il pourrait interférer avec l'action des stéroïdes contraceptifs (EP ou P) et la diminuer. C'est pourquoi on conseille par prudence l'utilisation d'un contraceptif barrière efficace (préservatif) jusqu'aux règles suivantes (Dictionnaire Vidal 2011)</p>

CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE OU PROGESTATIVE POST-ELLAONE®

◇ Proposition :

Si + contraceptif barrière EFFICACE (préservatif) pendant les 7 jours (au minimum) post-Ellaone®, on pourrait débuter cette contraception EP ou P dès après Ellaone®

◇ Rationnel :

- $1/2$ vie terminale de l'UPA dans le plasma après une dose unique de 30mg d'UPA est estimée à 32,4 heures \pm 6,7 (Dictionnaire Vidal 2011). Il est admis qu'en environ 5 fois cette $1/2$ vie, l'UPA est métabolisé

Requirements for additional contraception after emergency contraception in women using hormonal contraception

EC option	Additional contraceptive precautions (condom or avoidance of sex)
-----------	---

LNG	7 days (2 for POP, 9 for Qlaira®) ¹
-----	--

UPA	14 days (9 for POP, 16 for Qlaira®) ²
-----	--

EC, emergency contraception; LNG, levonorgestrel; POP, progestogen-only-pill; UPA, ulipristal acetate

1 = Niveau de preuve C; 2 = Avis d'experts

© *FSRH*, UK (August 2011)

Quels sont les facteurs influençant l'efficacité de la contraception d'urgence?

- **Avoir des rapports sexuels après la prise de la CU**

Par rapport aux femmes qui n'ont pas eu de rapports sexuels après la prise de la CU, le risque de grossesse en cas de rapport sexuel après la prise de la CU est multiplié par 4

OR, 4.41; 95% CI, 2.05–9.44; p=.0002

- **Avoir un Indice de Masse Corporelle (IMC) important**

Par rapport aux femmes ayant un IMC normal ($<25\text{kg}/\text{m}^2$), le risque de grossesse augmente chez les femmes en surpoids (risque x 1.5) / obèse (risque x 3)

IMC normal vs surpoids : OR= 1.53; 95% CI, 0.75–2.95

IMC normal vs obésité : OR=3.60; 95% CI, 1.96–6.53; p<0.0001

Glasier AF et al. Contraception 2011; online

L'efficacité d'ellaOne® semble moins influencée par l'IMC que celle du lévonorgestrel

	Surpoids vs normal OR, IC95%	Obésité vs normal OR, IC95%	Modèle de régression logistique Point d'inflexion
LNG	2.09, IC95% (0.86-4.87)	4.41, IC95% (2.05-9.44)	26kg/m ² *
UPA	0.97, IC95% (0.27-2.83)	2.62, IC95% (0.89-7.00)	35kg/m ² **

*(exemple: 1m63et 70kg)

** (environ 90kg)

Glasier AF et al. Contraception 2011; online

En pratique, les auteurs mettent en évidence que...

L'IMC influence l'efficacité de la CU

Il semble préférable de recommander l'ulipristal acétate au lévonorgestrel chez les femmes en surpoids, en cas de choix de contraception d'urgence orale

Ou de recommander la pose **d'un stérilet au cuivre dans les 5 jours**, méthode effectivement la plus efficace, mais peu utilisée en pratique courante

Glasier Af et al. Contraception 2011; online

Contraception d'urgence hormonale : coût

	<i>Norlévo</i> ^{®**}	<i>Ellaone</i> [®]
Prix	7,58 €	24,15 €
Remboursement (65 %)	+*	+
Prescription	-	+

* Si prescription

** Générique = lévonorgestrel Biogaran 1500[®] = 6,18 €

**ELLAONE® EST ADMIS
DANS LES COLLECTIVITÉS
(Centres de Planning Familial, PMI, Hôpitaux)**

Prix de vente = 4 Euros

mais...

France : Si les mineures avaient utilisé l'UPA à la place du LNG en 2009 ...

En théorie :

= Une réduction de 25 % du nombre de grossesses non désirées chez les mineures en utilisant l'UPA à la place du LNG



Accessibilité d'Ellaone® aux mineures

Ellaone®:

**Délégation de prescription aux
pharmaciens**

?

Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule(s)¹ : place de la contraception d'urgence. Adapté de l'Afssaps, ANAES, Inpes, décembre 2004

OUBLI OU DÉCALAGE DE LA PRISE PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE :	
<p>≤ 3 h si pilule microprogestative (sauf mention spéciale de l'AMM)* ou ≤ 12 h si pilule combinée estroprogestative</p>	<p>> 3 h si pilule microprogestative (sauf mention spéciale de l'AMM)* ou > 12 h si pilule combinée</p>
Prendre immédiatement le comprimé oublié	Prendre immédiatement le comprimé oublié
Poursuivre le traitement à l'heure habituelle (même si 2 comprimés doivent être pris le même jour)	Poursuivre le traitement à l'heure habituelle (même si 2 comprimés doivent être pris le même jour)
	<p>En cas de rapport sexuel dans les 7 jours suivants, utiliser simultanément une seconde méthode contraceptive non hormonale (par exemple préservatifs)</p>
	<p>En cas de pilule combinée, si la période de sécurité de 7 jours avec préservatifs s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours : supprimer l'intervalle libre et démarrer la plaquette suivante le jour suivant la prise du dernier comprimé actif</p>
	<p>Par précaution, si un rapport sexuel a eu lieu dans les 5 jours précédant l'oubli ou si l'oubli concerne au moins 2 comprimés, utiliser une contraception d'urgence (si le délai d'efficacité de cette méthode n'est pas dépassé) (accord professionnel)</p>

•Ce délai est de 12 heures pour la pilule microprogestative contenant 75 µg de désogestrel