



LA CONTRACEPTION D'URGENCE

Helena von Hertzen

Département Santé et recherche génésique
Organisation Mondiale de la Santé
Genève, Suisse



Qu'est-ce que la contraception d'urgence ?

- Les méthodes que les femmes peuvent utiliser APRÈS un rapport sexuel pour PRÉVENIR une grossesse

(Déclaration de consensus, Bellagio, 1995)

- Utilisation seulement occasionnelle / en cas d'urgence !
- Moins efficace que la contraception régulière
- Cette méthode prévient une grossesse dans 50-99% des cas environ
- Ne cause pas un avortement



Contraception d'urgence - une deuxième chance pour prévenir une grossesse

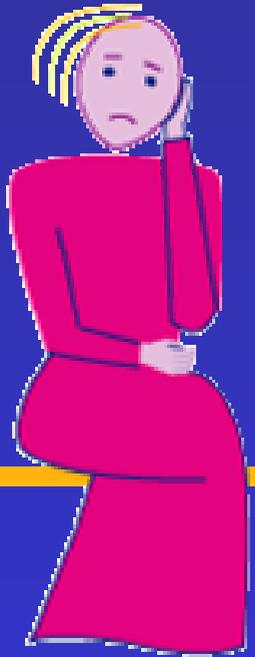
- si aucun moyen de contraception n'a été utilisé
- en cas d'échec contraceptif ou un usage impropre :
 - rupture du préservatif, glissement ou usage impropre
 - si deux pilules contraceptives ou plus sont "oubliées"
 - retard dans l'injection du contraceptif
 - échec du coït interrompu, etc.
- dans les cas d'agression sexuelle



Grossesses non désirées

Chaque année

- 84 millions de grossesses non désirées dans le monde
- 46 millions d'avortements, dont 19 millions dans des conditions à risque
- 70000 femmes meurent en conséquence d'un avortement à risque ; 5 millions souffrent d'une incapacité temporaire ou permanente





La contraception d'urgence peut aider...

 **HRP** UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction
Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization

Social science research policy briefs
Series 2, No. 1, August 2001

Use of emergency contraceptive pills could halve the induced abortion rate in Shanghai, China¹

Background

- Induced abortion among both married and unmarried women in China is an important reproductive health concern. Statistics from the Chinese State Family Planning Commission show a high prevalence of induced abortion in the country; approximately four million in 1999.
- After the 1996 Bologna² conference on emergency contraception, scientists and health practitioners in China began to recognize the important role of emergency contraception in decreasing induced abortion rates when used by women within 72 hours of unprotected sex.
- This study investigated knowledge, attitudes, and acceptability of emergency contraception among women seeking surgical termination of pregnancy in Shanghai.

Study design and sample

- Structured interviews were conducted in 1997-1998 with a sample of 608 women (413 married and 195 unmarried) aged 18-50 years attending three health care centres in Shanghai for surgical termination of first trimester pregnancy.
- At the time of the study, emergency contraception referred to methods (injection-today known as Yuzipil pill No. 53, intrauterine device, levonorgestrel, etc.) used after unprotected intercourse to avoid pregnancy but did not include currently used combined oral contraceptives; these were not marketed in China for EC at the time of the study.

Major findings

- Over half (60%) of the induced abortions could have been prevented if the women in the study had used levonorgestrel-only emergency contraception. The majority (80%) of the pregnancies were unplanned, and 84% of women recognised that they were at risk of pregnancy within 72 hours of intercourse, the duration during which emergency contraception has the best chance of being effective. Based on these findings, and using a 95% efficacy rate³ for levonorgestrel-only emergency contraception (when used within 12 hours of unprotected intercourse), investigators estimated that if the levonorgestrel-only regimen had been accessible and used correctly by women in the study, 60% of induced abortions could have been prevented.

¹This brief is based on research conducted by Liu Chenhua, Guo Zhenqiang, Zhao Shuangqing and Tu Xiaojun, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032, People's Republic of China, as follows in Population and Contraception (English edition), 9 (2) 94-102. Email: appp@popchina.cn. This research was supported by the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). Comments received from Dr. Shihua Jiezhong, Dr. Xuefeng Shui, Mr. Jiyi Shen, Dr. Paul Van Look, Dr. Helene von Hertzen, Dr. Ina Wambler and Mr. Jaleel Raza are gratefully acknowledged.

²In April 1998, a conference on emergency contraception was hosted by South-to-South Cooperation in Reproductive Health and co-sponsored by International Planned Parenthood Federation, Family Health International, the Population Council and the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP) in Bologna, Italy. Experts in the conference agreed that emergency contraception should be made available to all women who seek the method to prevent unintended pregnancy.

³WHO Task Force on Pharmacological Methods of Fertility Regulation (The Levon, 1998). The HRP regimen involves the administration of an elevated dose of combined oral contraceptive pills, based on findings from the study, and using a 75% efficacy rate for the HRP regimen. Investigators estimated that if this option of emergency contraception had been available and accessible to the women, and the regimen had used it correctly, nearly half (47%) of the induced abortions could have been prevented.

WOMEN AND REPRODUCTIVE HEALTH

L'utilisation de la contraception d'urgence a réduit de moitié le taux d'avortement provoqué à Shanghai en Chine



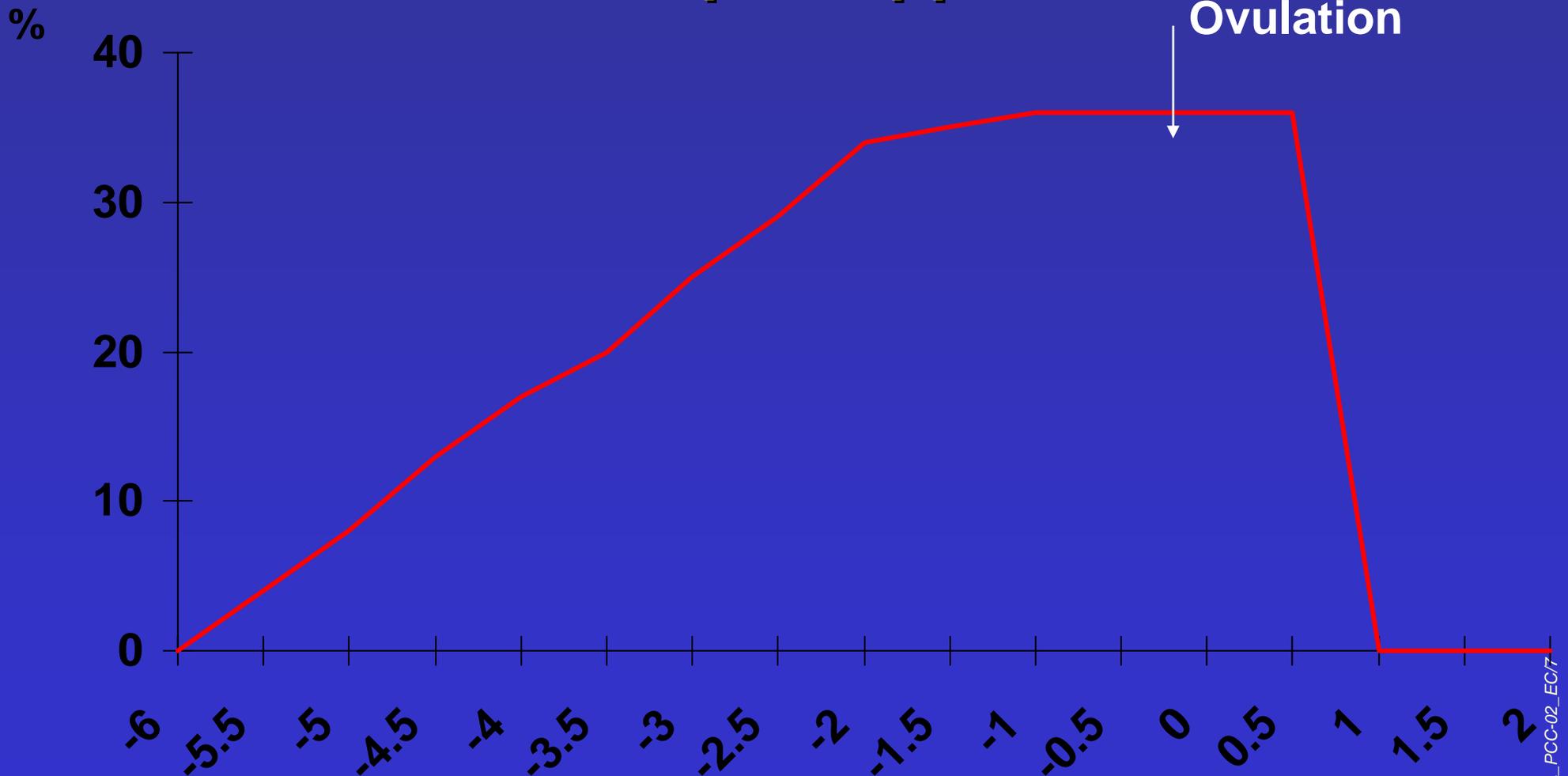


RISQUE DE GROSSESSE ?

Si 100 femmes ont un rapport sexuel non protégé pendant un cycle on estime que 8 d'entre elles deviendront enceintes, c'est-à-dire que le risque de grossesse par rapport sexuel est de 8%



Probabilité de conception selon le jour de la relation sexuelle par rapport à ovulation





Il y a six jours fertiles dans lesquels un rapport sexuel unique peut aboutir à une grossesse. 83 % de ces jours précèdent l'ovulation de un à cinq jours

Wilcox et al NEJM 333:1517,1995

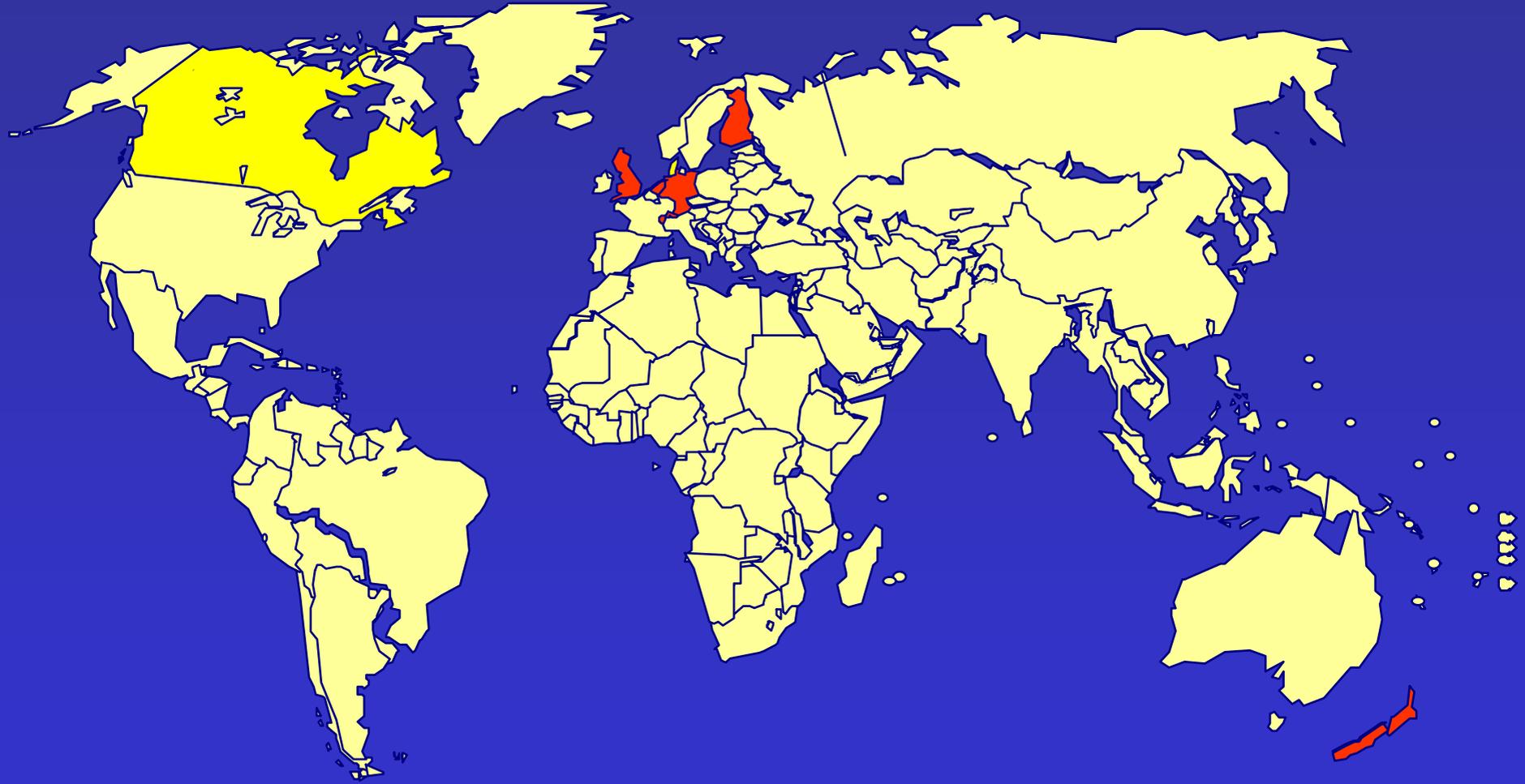


Méthodes de contraception d'urgence

- **LÉVONORGESTREL 1,5 mg**
dans les 72-120 h suivant le rapport sexuel non protégé (85%)
- **ÉTHINYLESTRADIOL/LÉVONORGESTREL**
dans les 72-120 h suivant le rapport sexuel non protégé (74%)
- **COPPER-T IUD**
dans les 120 h suivant le rapport sexuel non protégé (99-100%)
- **MIFÉPRISTONE 10 MG**
dans les 120 h suivant le rapport sexuel non protégé (85%)



Enregistrement de la contraception d'urgence jusqu'à la fin des années 1990 (méthode de Yuzpe)





INCONVÉNIENTS DE LA MÉTHODE DE YUZPE

1. Incidence élevée de nausée (50%) et vomissement (jusqu'à 20%)
2. L'efficacité diminue en cas de traitement tardif
3. Intervalle de 12 heures entre les prises



Inconvénients du DIU pour la contraception d'urgence

1. L'insertion peut être difficile ou douloureuse
 - le timing n'est pas idéal
 - les femmes sont souvent nulligestes
2. Risque d'infection
 - nouveau partenaire sexuel, viol



DEUX NOUVELLES APPROCHES POUR LA CONTRACEPTION D'URGENCE

LÉVONORGESTREL (0,75 mg comprimés)

- recherche sur une utilisation postcoïtale répétée
- comprimés disponibles dans plusieurs pays

MIFÉPRISTONE

- influence sur l'ovulation et l'endomètre



RECHERCHE SUR LE LÉVONORGESTREL

- **Ho PC et Kwan MS 1993** (LNG 0,75 mg x2 avec un intervalle de 12h / Yuzpe jusqu'à 48h)
- **WHO 1998** (LNG / Yuzpe jusqu'à 48h)
- **WHO 2002** (LNG 0,75 mg x 2 avec un intervalle de 12h / une dose de 1,5 mg / mifépristone 10 mg jusqu'à 120h)



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

Objectifs

- 1) Confirmer que deux doses de 0,75 mg de lévonorgestrel administrées à un intervalle de 12 heures pour la contraception d'urgence ont
 - la même efficacité mais
 - moins d'effets secondaires que la méthode de Yuzpe.
- 2) Évaluer si la même efficacité peut être obtenue si l'intervalle entre le rapport sexuel et le début du traitement est prolongé (de 48 heures) à 72 heures.

(Lancet, 352:428-33)



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

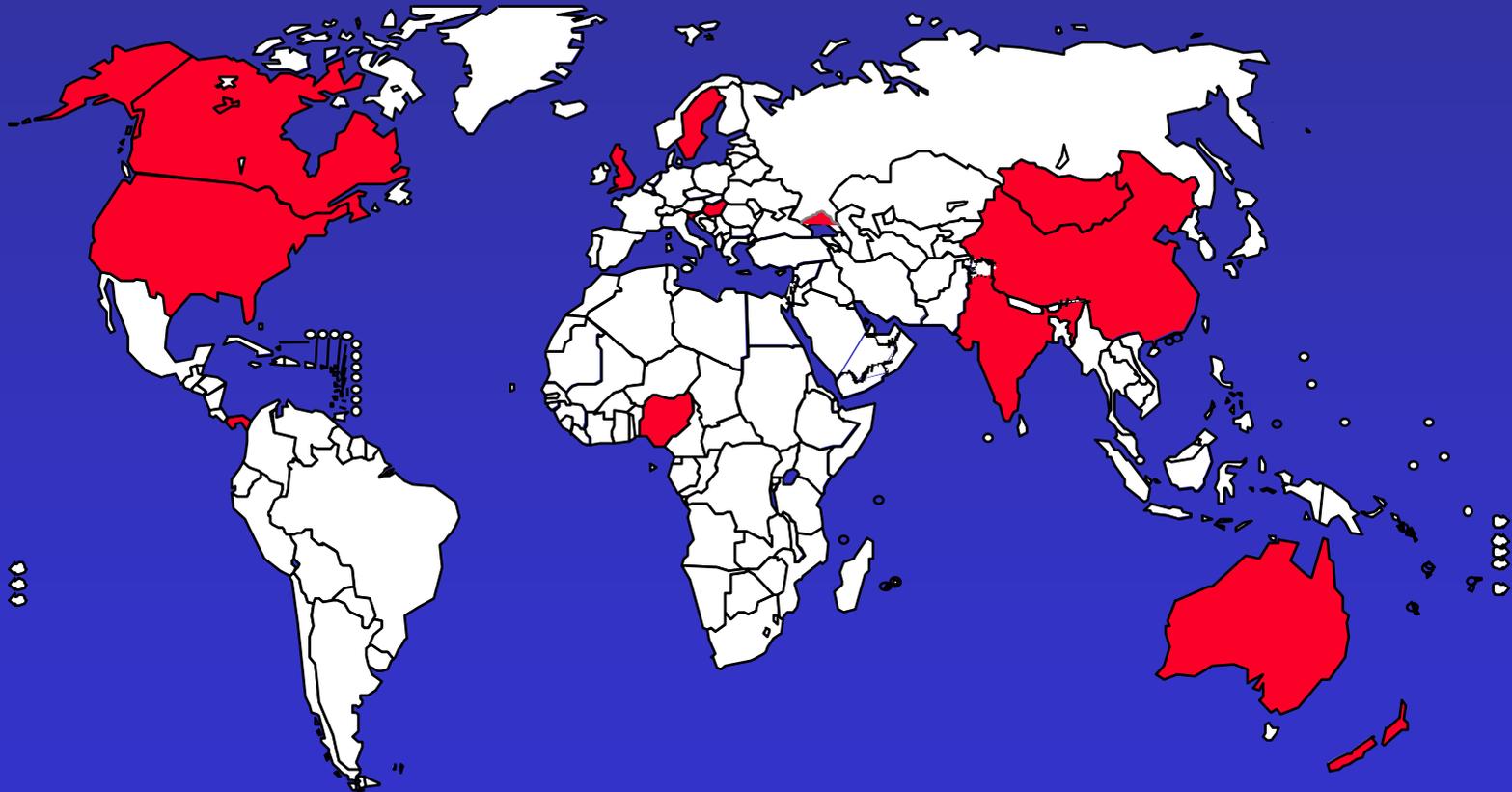
Plan d'étude

- double aveugle
- essai contrôlé randomisé
- étude réalisée dans 21 centres (14 pays)
- calcul de la taille de l'échantillon pour un essai d'équivalence

(Lancet, 352:428-33)



Comparaison randomisée en double aveugle de lévonorgestrel vs Yuzpe dans 14 pays



(WHO 1998)



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

Raison de la demande de contraception d'urgence

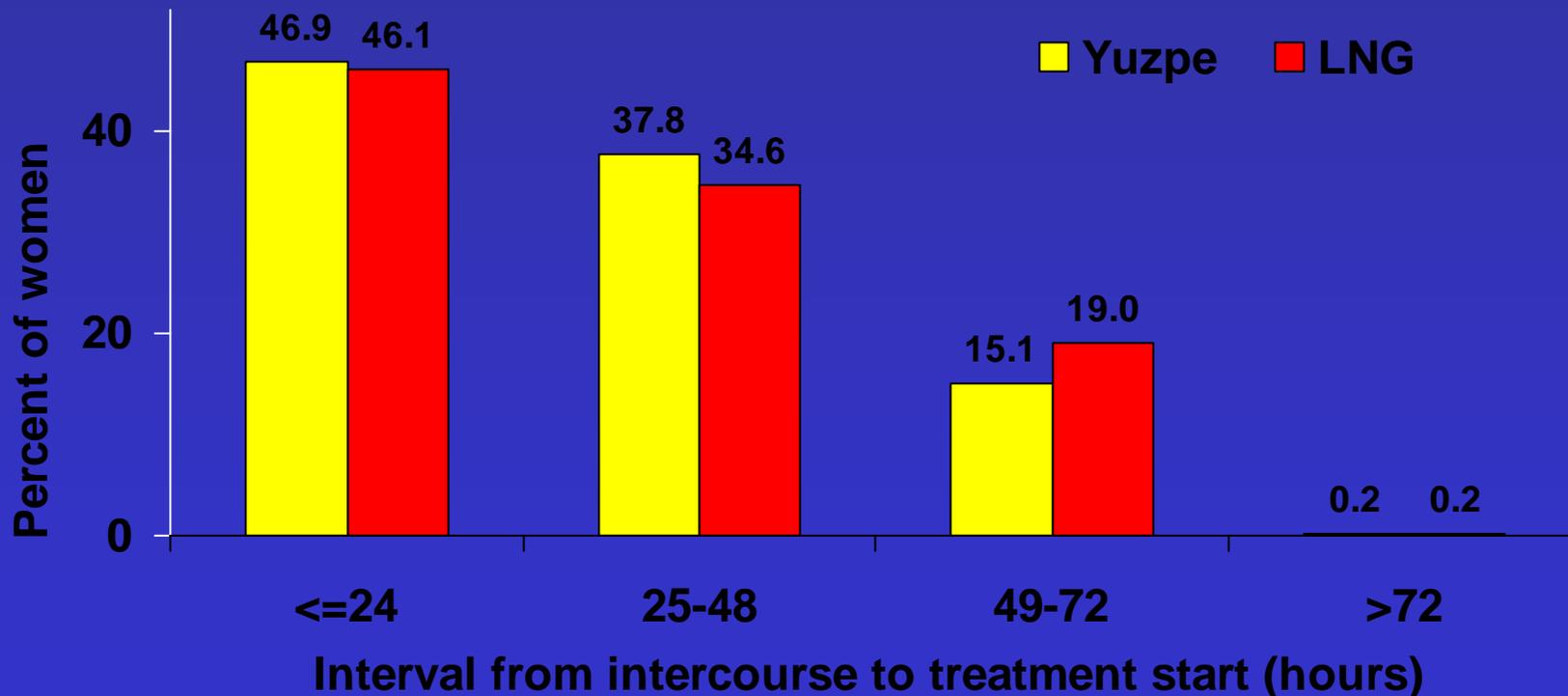
	Yuzpe (n=979)	LNG (n=976)
	%	%
Aucune méthode utilisée	55,7	56,3
Échec de la méthode	44,0	43,5
Autres	0,3	0,2

(Lancet, 352:428-33)



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

Retard dans la prise du contraceptif d'urgence



(Lancet, 352:428-33)



Efficacité de la contraception d'urgence

1. 'Taux d'échec' = % de femmes enceintes après contraception d'urgence

2. Proportion de grossesses évitées =

$$1 - \frac{\text{n. grossesses observées après traitement}}{\text{n. grossesses attendues sans traitement}}$$

À noter : les femmes peuvent ne pas être à risque de grossesse



Diminution des taux de grossesse après LNG

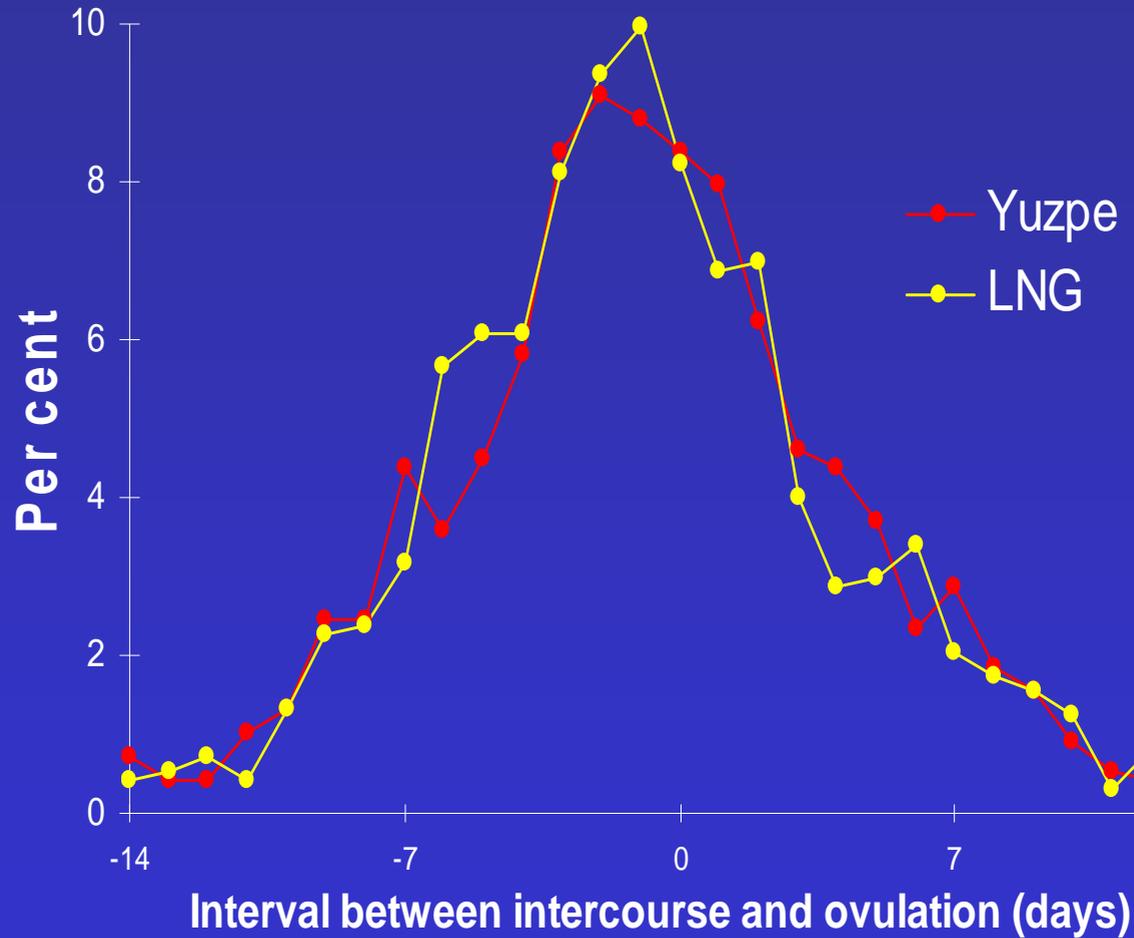
Groupe	Nombre de femmes	Grossesses observées	Taux de grossesse	95% IC
Yuzpe	979	31	3.2%	(2.2, 4.5)
LNG	976	11	1.1%	(0.6, 2.0)

La différence dans le taux de grossesse était statistiquement significative

*



Jour du rapport sexuel en relation au jour estimé de l'ovulation





Problèmes dans l'évaluation de l'efficacité

- Il n'y a pas d'essais contrôlés contre placebo
- L'efficacité est basée sur des estimations = le risque réel de grossesse est inconnu
 - le jour de la relation sexuelle par rapport au cycle est incertain
 - nombre réel de rapports sexuels avant et après la contraception d'urgence
 - on présume que les deux partenaires sont fertiles



Lévonorgestrel vs méthode de Yuzpe

Efficacité : fraction prévenue du risque (risque évitable)

Groupe	N. de femmes	N. de grossesses		Efficacité**	
		Observées	Attendues*	(%)	95% IC
Yuzpe	979	31	74.2	58	(41, 72)
LNG	976	11	76.3	86	(74, 93)

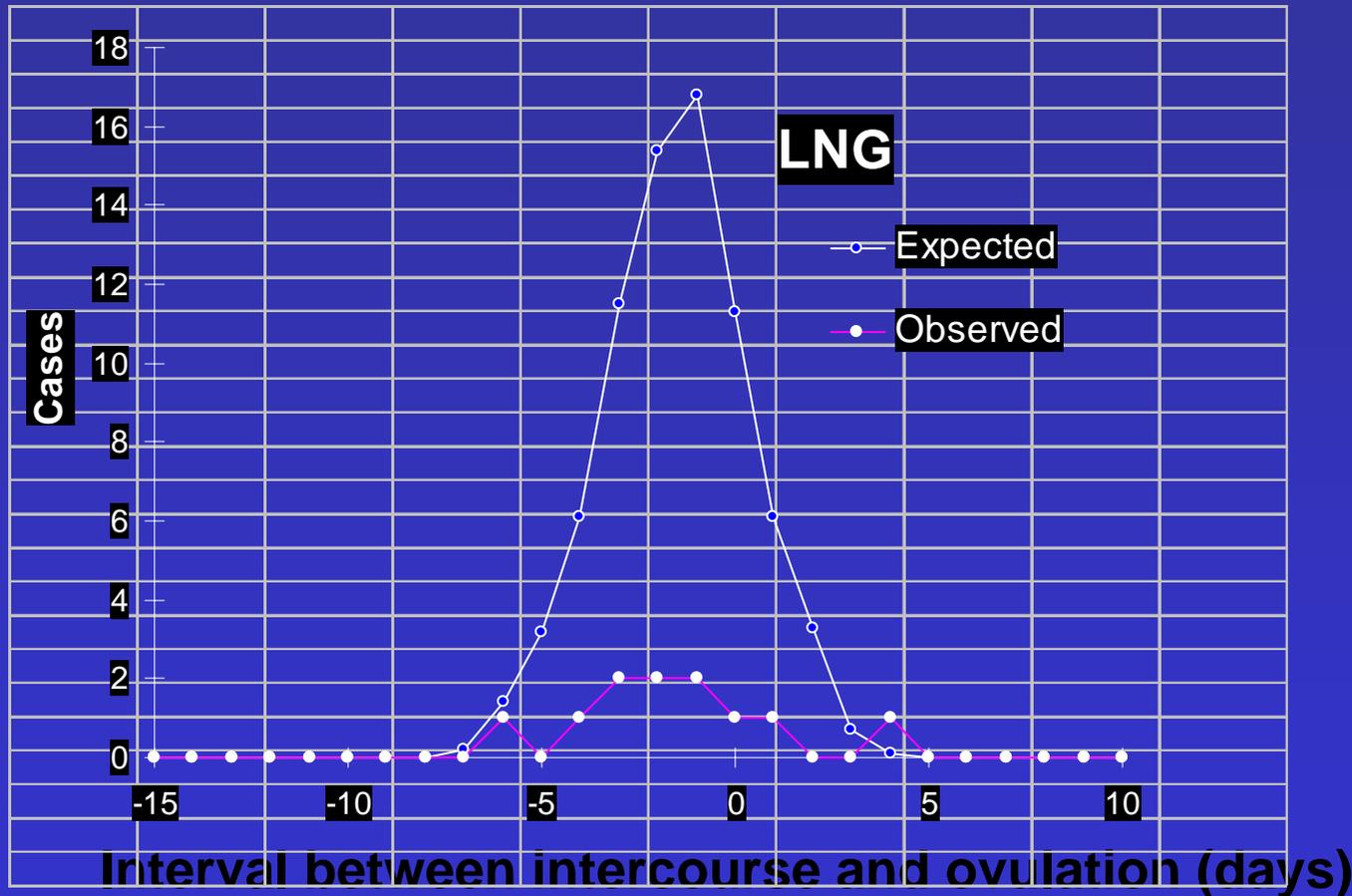
* Utilisation des estimations des probabilités de conception selon Dixon

** Fraction prévenue du risque (risque évitable)

(Lancet, 352:428-33)



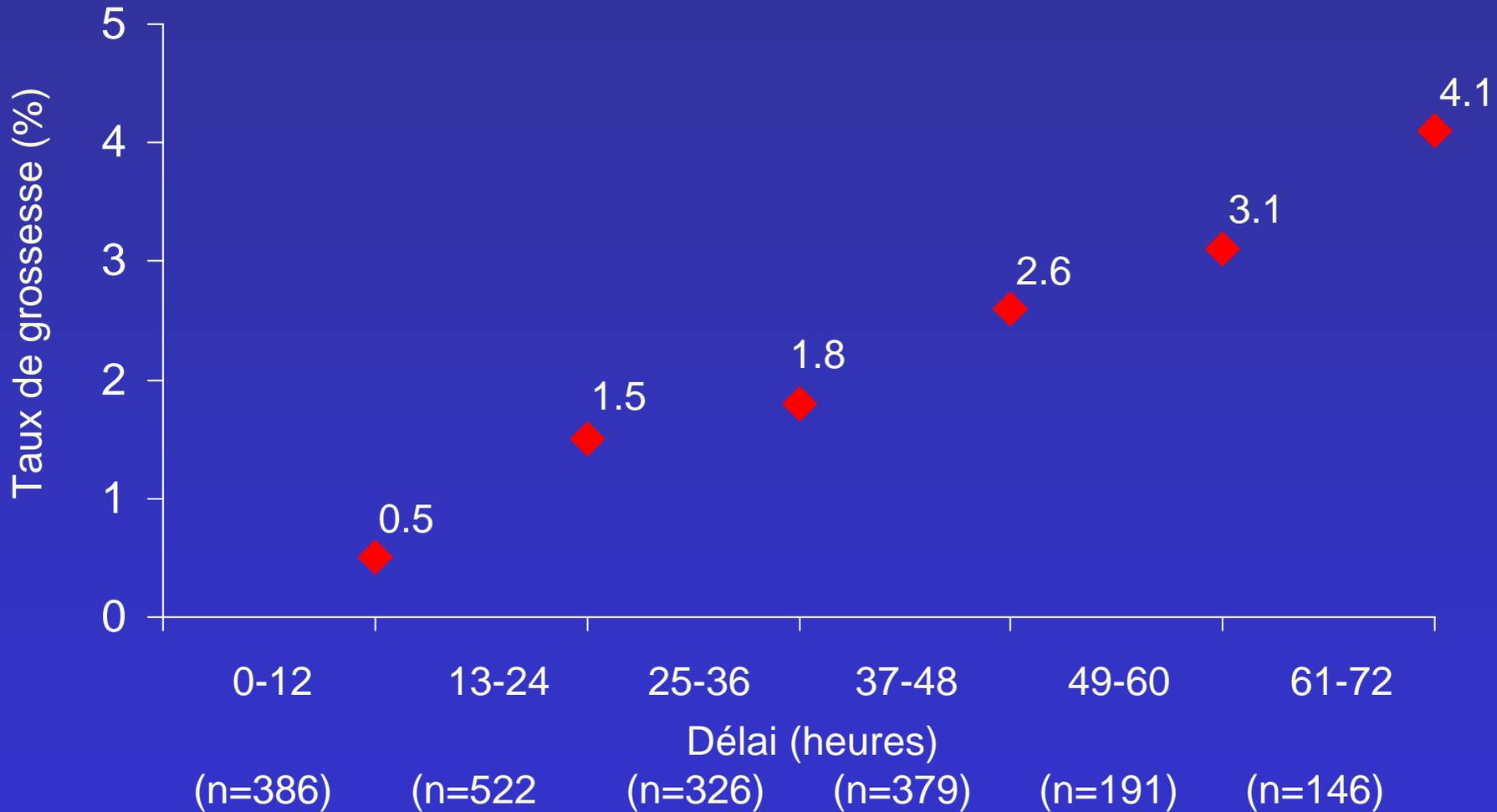
Grossesses observées vs grossesses attendues selon le jour du rapport sexuel



(Lancet, 352:428-33)



Taux de grossesse et délai de traitement





Quelle méthode est la plus efficace ?

Comparaison des traitements

- Il est nécessaire d'effectuer des larges essais comparatifs randomisés

L'efficacité absolue de chaque traitement n'est pas connue, mais la comparaison est valide



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

Incidence des effets secondaires

	Yuzpe		LNG		P
	N. de cas	Taux (%)	N. de cas	Taux (%)	
Nausée	494	50.5	226	23.1	<0.01
Vomissement	184	18.8	55	5.6	<0.01
Vertige	163	16.7	109	11.2	<0.01
Fatigue	279	28.5	165	16.9	<0.01
Migraine	198	20.2	164	16.8	0.06

(Lancet, 352:428-33)



LÉVONORGESTREL / méthode de YUZPE

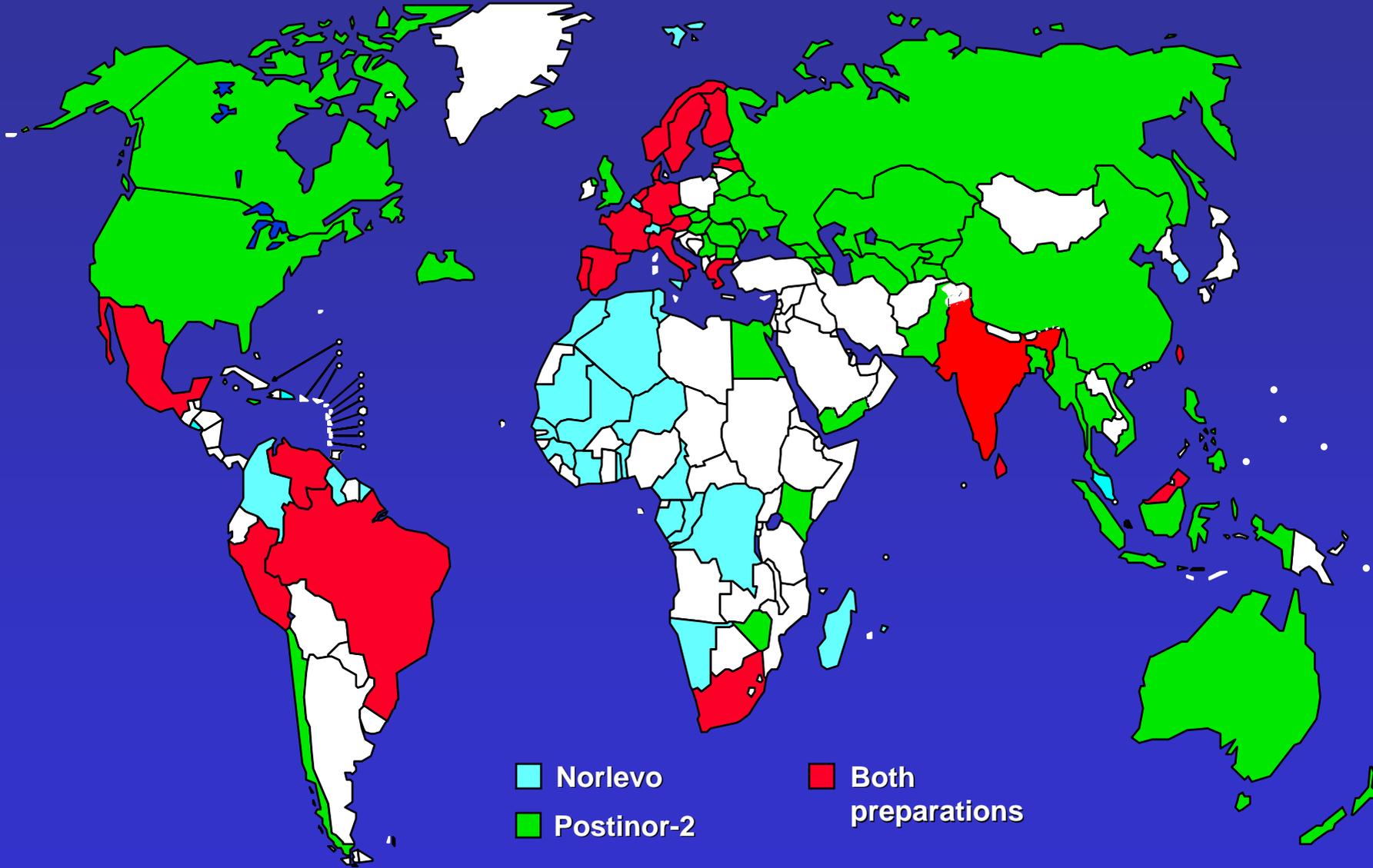
Conclusions

- LNG est plus efficace que la méthode de Yuzpe
- Il est mieux toléré
- Pour les deux méthodes, un traitement précoce est plus efficace

(Lancet, 352:428-33)



Enregistrement des préparations de lévonorgestrel pour la contraception d'urgence (octobre 2003)

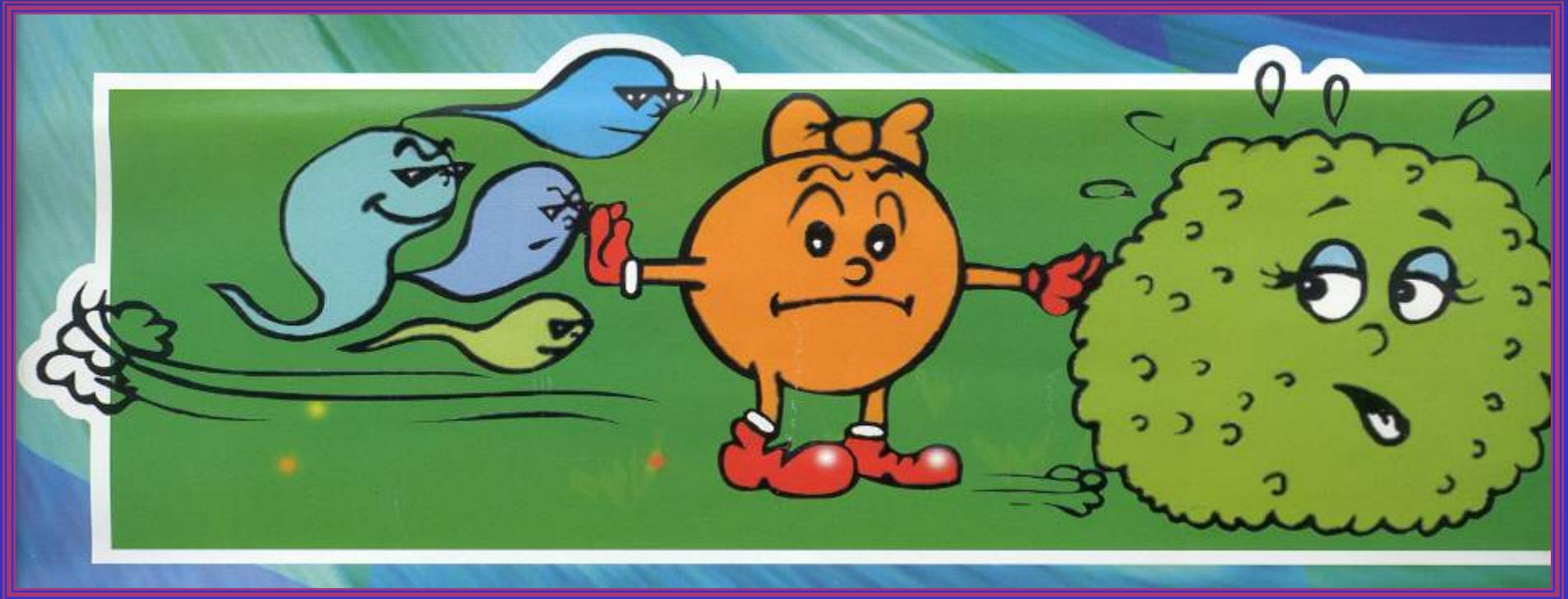


Norlevo

Postinor-2

Both preparations







MÉCANISMES D'ACTION

(Méthode de Yuzpe ; lévonorgestrel)

- Ne provoquent pas un avortement
- Le mécanisme précis dans un cas particulier ne peut pas être connu et il peut dépendre du moment du cycle menstruel dans lequel le rapport sexuel a eu lieu et les pilules ont été prises
 - **inhibition ou retard de l'ovulation**
 - rétention du sperme dans la glaire cervicale (?)
 - altération du transport du sperme, de l'ovocyte ou de l'embryon (?)
 - inhibition de la fécondation (?)



Effet du LNG sur l'ovulation

Taille du follicule	N. de femmes	Absence d'ovulation
12-14 mm	18	83%
15-17	22	38%
> 18 mm	17	12%

Croxatto et al. 2003



Absence d'ovulation ou phase lutéale anormale

Taille du follicule	LNG	Placebo	
12-14 mm	94%	61%	ns
15-17 mm	91%	45%	p=0.003
> 18 mm	47%	13%	ns
Total	79%	41%	p=0.0001

Croxatto et al. 2003



Utilisation postcoïtale répétée de LNG 0,75 mg

Site de l'étude	N. de grossesses	N. de années-femmes	Taux*	95% IC
Chengdu	0	29,8	0,0	0,0-12,4
La Havane	0	3,9	0,0	0,0-94,6
Karachi	5	30,3	16,5	5,4-38,5
Ljubljana	3	24,4	12,3	2,5-35,9
Shanghai	1	22,9	4,9	0,1-24,3
St.-Pétersbourg	0	21,7	0,0	0,0-17,0
Total	9	133,0	6,8	3,1-12,9

* Per 100 années-femmes



Contraception d'urgence par mifépristone (600 mg, 50 mg, 10 mg - 120 heures)





Effacité de trois doses de mifépristone dans la contraception d'urgence

Dose	N. de femmes	N. de grossesses observées	Taux de grossesse	N. de grossesses attendues*	Effacité (%)
10 mg	565	7	1,2	48	85
50 mg	560	6	1,1	43	86
600 mg	559	7	1,3	45	84
TOTAL	1684	20	1.2	136	85%

* selon Trussell et al., Contraception 1998; 57:363-69



Trois doses de mifépristone dans la contraception d'urgence

Détails concernant les grossesses

Grossesses	Intervalle rapport-traitement (heures)	Intervalle rapport-conception (jours)	Rapports sexuels ultérieurs	Commentaire
600 mg groupe				
15	98	30	protégés	échec de l'utilisateur
16	102	27	protégés	échec de l'utilisateur
17	108	15	protégés	échec de l'utilisateur
18	108	22	protégés	échec de l'utilisateur
19	36	-6	aucun	
20	37	-3	non protégés	
21	82	-4	non protégés	



CONCLUSIONS

- Aucune différence significative dans les taux de grossesse pour les groupes de 10, 50 et 600 mg (1,2%, 1,1% et 1,3% respectivement)
- Le retard des règles était associé aux doses plus élevées
- Les autres effets secondaires étaient légers et non associés à la dose de mifépristone



Il n'y a pas de différence en efficacité entre mifépristone et lévonorgestrel

Groupe	Grossesses observées /total	Taux
Mifépristone	21/1359	1,55%
LNG 1,5 mg x 1	20/1356	1,47%
LNG 0,75 mg x 2	24/1356	1,77%
Total LNG	44/2712	1,62%



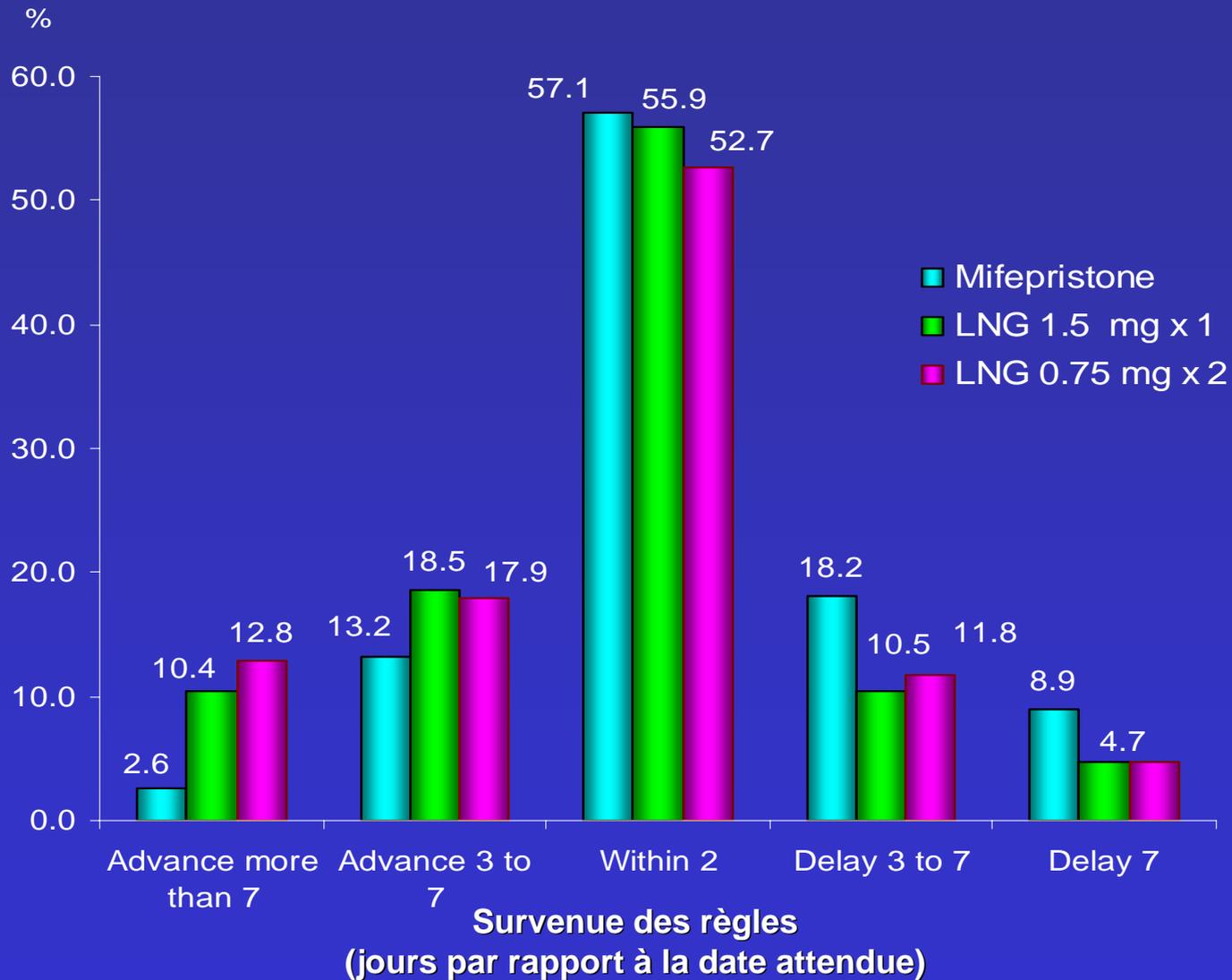
Effets secondaires dans les 7 jours après traitement

Effet secondaire	Mifépristone	LNG 1,5 mg x 1	LNG 0,75 mg x 2	P
Nausée	14,4%	13,9%	14,6%	NS
Vomissement	0,9%	1,4%	1,4%	NS
Migraine	10,3%	10,4%	9,6%	NS
Saignement	18,9%	31,3%	31,3%	<.0001
Retard des règles >7 jours	8,9%	4,6%	4,7%	<.0001

(Mifépristone et 2 doses de LNG)



Survenue des règles





Risque élevé de grossesse après mifépristone

Rapports sans contraception après traitement

Groupe	NON		OUI	
	Grossesses observées		Grossesses observées	
	/total	Taux	/total	Taux
Mifépristone	12/1318	0,9%	9/41	22,0%
LNG	40/2651	1,5%	4/61	6,6%

Interaction $p=0.0226$
(Mifépristone et 2 doses de LNG)

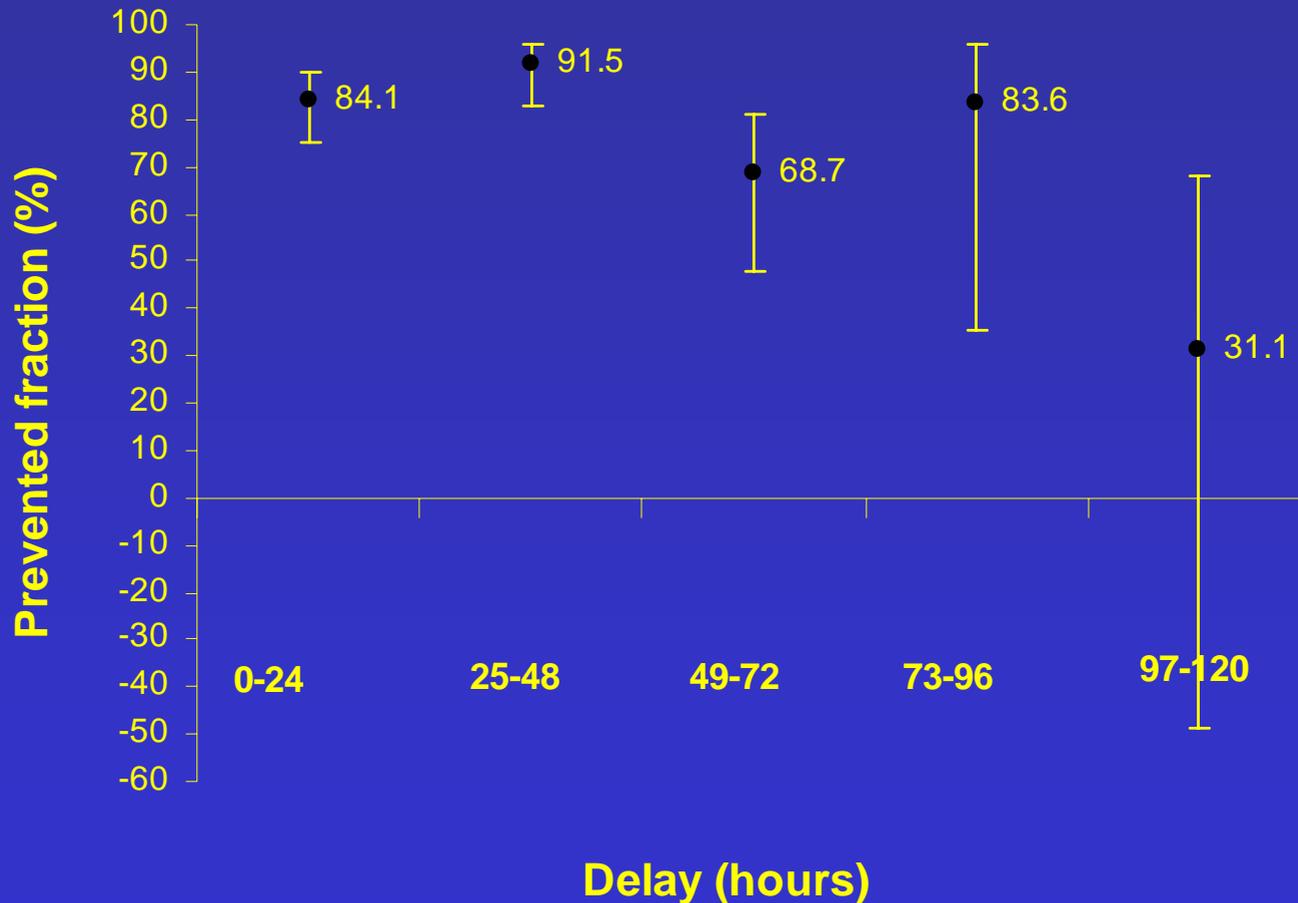


Effet du délai sur le taux de grossesse mifepristone 10 mg - méta-analyse

Délai (heures)	N. de femmes	N. de grossesses	%	Fraction prévenue (%)
0-24	1644	22	1,3	84,1
25-48	1075	8	0,7	91,5
49-72	636	16	2,5	68,7
73-96	188	2	1,1	83,6
97-120	126	6	4,8	31,1



Effet du délai sur l'efficacité de lévonorgestrel - méta-analyse





Efficacité de la contraception d'urgence

- L'efficacité absolue de la contraception d'urgence n'est pas connue
- Elle prévient les grossesses, mais elle n'est pas aussi efficace que la contraception régulière
- La contraception d'urgence ne devrait jamais remplacer les méthodes régulières de planification familiale



CONSORTIUM FOR EMERGENCY CONTRACEPTION

- Concept Foundation
- International Planned Parenthood Federation
- Pacific Institute for Women's Health
- Pathfinder International
- Population Council
- Program for Appropriate Technology in Health
- WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction

www.cecinfo.org