

Contraception

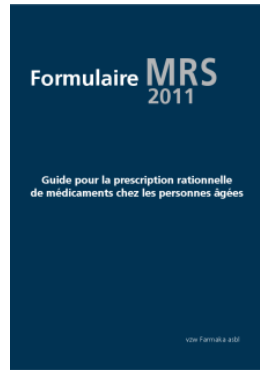
Février 2012



vzw Farmaka asbl – Centre indépendant d'information sur les médicaments

Formulaire MRS 2011

www.formularium.be



Fiches de Transparence
CBIP



Formul R/ info



Visiteurs médicaux indépendants

Lic. Baitar Abdelbari

Dr. Evens Bart

Apr. Goyen Josée

Apr. D'Hooghe Beatrijs

Dr. Apr. Lobeau Marieke

Lic. Muylle Birgit

Dr. Ir. Van Den Maagdenberg

Karijn

Dr. Apr. Vergote Geert

Ph. De Ruyck Isabelle

Dr. de Schaetzen Sybille

Dr. Devillers Catherine

Dr. Lacroix Sophie

Biol. Leroy Thérèse

Ph. Nonneman Annick

Ph. Pinckaers Nathalie

Ph. Vanvolsem Clarisse

Dr. Verhaeghen Myriam

Dr. Veys Catherine

Revue systématique de la littérature scientifique

Réunion de consensus INAMI

www.farmaka.be

www.farmaka.be



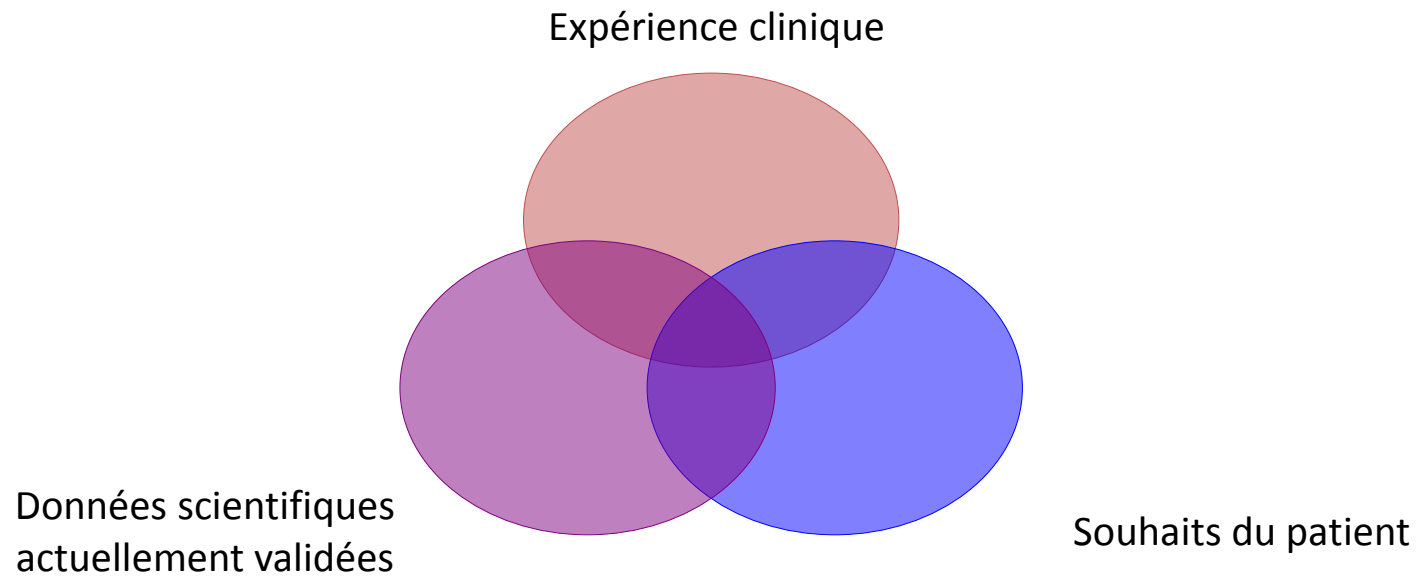
Introduction

- **Choix**
 - Contraception = thématique fréquente et pertinente en 1^{ère} ligne
 - Contraception = sujet large → deux visites
- **Contenu**
 - Messages-clés contraception hormonale
 - Stérilets alias dispositifs intra-utérins (DIU)
 - Méthodes naturelles – méthodes barrière
 - Stérilisation
- **But**
 - Balance bénéfiques / risques
 - Interactif – Expérience précédente



EBM

Evidence Based Medicine



Méthodologie

- Recherche basée sur la directive « Contraception hormonale » actuellement rédigée par le Domus Medica en collaboration avec le Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)
 - Consultation de la version provisoire des textes
 - Utilisation des sources identifiées dans la revue systématique de la littérature pour cette directive
 - au besoin, recherche des articles originaux cités dans des revues systématiques de la littérature ou dans des méta-analyses
- Recherche complétée par des publications issues de sources fixes de vzw Farmaka asbl
 - Clinical Evidence, Cochrane Library
 - Revues ISDB (La Revue Prescrire, Folia Pharmacotherapeutica, Drugs and Therapeuticsz Bulletin, Arzneitelegamm, Arzneimittelbrief,...)
 - Cinq dernières années de Lancet, BMJ, JAMA, NEJM, Arch Intern Med, Ann Intern Med
 - Revues faisant des commentaires EBM: Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva
 - Directives nationales et internationales

Analyse de la littérature réalisée par vzw Farmaka asbl, sous la supervision d'un groupe d'orientation scientifique composé de médecins de première ligne expérimentés et/ou s'intéressant au sujet, dont certains membres ont coécrit la directive du Domus Medica.



Contraception hormonale

Messages-clés

Pilule lévonorgestrel + éthinyloestradiol < 50µg : meilleure balance bénéfice/risque

- ↗ **TEV**: majoration de risque moindre sous lévonorgestrel
- ↘ **Acné** – efficacité : peu d'arguments en faveur d'une pilule particulière
- ↘ **Dysménorrhée** : surtout démontrée pour doses moyennes d'éthinyloestradiol (30-35µg)
- **Métrorragies – Spotting**: plus souvent si faible dose (15-20µg) d'éthinyloestradiol

Contre-indications aux œstroprogestatifs :
principalement cardiovasculaire, thrombo-embolique veineux, cancer du sein

Pas de protection supplémentaire nécessaire en cas d'antibiotique courant

Contraception d'urgence : préférence lévonorgestrel les trois premiers jours si souhait per os



Œstroprogestatifs - Choix

Pilule lévonorgestrel + éthinylœstradiol < 50
meilleure balance bénéfique/risque

- **Risque thrombo-embolie veineuse (TEV)**

- x 2-5 sous association vs pas d'utilisation
- Surtout 1^{ère} année (x4)
- Risque plus élevé (x2) sous désogestrel, gestodène, cyprotérone, drospirénone vs lévonorgestrel
- Risque possiblement accru avec patch (x1.5-2) vs prog. 1^{ère} ou 2^{ème} gén.
- Risque possiblement accru avec anneau (x1,5) vs prog. 1^{ère} ou 2^{ème} gén
- Nouvelles pilules : pas de données de sécurité
 - valérate d'œstradiol – diénogest
 - œstradiol – acétate de nomégestrol

Cohorte, n=10 447 373 années-personnes
Cas-témoins, n=3284
Cas-témoins, n=1336
Rétrospective, n= 898 250 années-personnes

Changer les prescriptions en cours ?

Rétrospective, n= 251 329 années-personnes
Rétrospective, n= 898 250 années-personnes
Rétrospective, n= 898 250 années-personnes

Œstroprogestatifs - Choix

Acné

- Toutes les pilules sont considérées comme efficaces SR, N=7 vs placebo, n=2710
- Peu d'arguments en faveur d'une pilule particulière
 - Efficacité
 - Etudes comparatives directes de courte durée, peu de patients, critères d'évaluation variés SR, N=17, n=5190
 - Sécurité
 - TEV plus élevé (x2) sous acétate de cyprotérone vs lévonorgestrel

PS Diane® n'est enregistrée que pour le traitement des pathologies androgéno-dépendantes chez la femme, telles que l'acné notamment.

Pas enregistrée comme contraceptif

La cyprotérone générique (Claudia®, Docdonna®, Gratiëlla®, ElisaMylan 35®) est enregistrée comme contraceptif uniquement si pathologie androgéno-dépendante

Lowette® (LNG 100µg + 20µg EE) est enregistrée comme contraceptif et comme traitement de l'acné



Œstroprogestatifs - Choix

↘ Dysménorrhée

- Surtout démontrée pour doses moyennes d'éthinylœstradiol (30-35µg) SR, N=5
Versus placebo, nombre de femmes dont les plaintes s'améliorent OR=2
- Peu de données pour pilules faiblement dosées (15-20µg) SR, N=2, NS

Métrorragies & spotting

- Plus souvent si faible dose (15-20µg) d'éthinylœstradiol SR; N=21, n=13882
- Prise continue: avantage possible, mais limité N=8, pas toutes statistiquement significatives
- Pilule séquentielle (valérate d'oestradiol – diénogest) vs LNG-EE 20µg N=1, n=798
Moins de jours de saignements
Saignements intracycliques: différence non-significative



Contraception hormonale

Contre-indications absolues

- **Associations œstroprogestatives**

- Allaitement: 6 premières semaines postpartum
- TEV active
- Antécédent personnel TEV
- Chirurgie lourde avec immobilisation prolongée
- Mutation thrombogène connue
- ≥ 35 ans et ≥ 15 cig/j
- HTA $\geq 160/95$ mmHg
- Affections vasculaires (infarctus, AIT/AVC, périphériques) passée ou aigüe
- Complications de valvulopathie (hypertension pulmonaire, FA, endocardite)
- Diabète avec graves complications micro ou macrovasculaires
- Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire
- Migraine avec aura
- Lupus systémique avec anticorps antiphospholipides positifs (ou inconnus)
- Cancer du sein actuel
- Cirrhose décompensée

- **Méthodes progestatives**

- Cancer du sein actuel



Contraception hormonale

Fiabilité

Inducteurs enzymatiques puissants

- Millepertuis
- Antibiotiques: rifampicine et rifabutine
- Certains antiépileptiques
- Certains antirétroviraux

Pas de protection supplémentaire nécessaire en cas d'antibiotique courant
(par ex. large spectre)

Mieux vaut choisir une méthode non-influencée par ces inducteurs

- Piqûre progestative
- Stérilets (Cu et LNG)

Troubles absorption

- Vomissements (<2h) après la prise, diarrhée (<24h après la prise), orlistat
- Vomissements/diarrhée plusieurs jours consécutifs: chaque jour = 1 jour de pilule manquée



Contraception d'urgence

Le plus vite possible - Préférence lévonorgestrel les trois premiers jours

- **Si rapport sexuel à risque de grossesse dans les 5 jours précédents**
- **Si contraception en cours ou QuickStart**
 - (pour)suivre schéma habituel
 - + protection supplémentaire (7j lévonorgestrel, 14j ulipristal)
- **Préférence lévonorgestrel les trois premiers jours**
 - Fiabilité : ulipristal vs lévonorgestrel : efficacité comparable les 3 premiers jours
 - Sécurité : plus de recul (mise sur le marché) avec lévonorgestrel
 - Prix
- **Interactions**
 - Si inducteur enzymatique: Stérilet Cu (ou LNG 3mg per os en une prise (hors indication))
 - Ulipristal
 - Utilisation simultanée avec inducteur du 3A4 non-recommandée
 - ↘ efficacité possible si ↗ pH gastrique (antiacides, anti-H₂, IPP)

	Orale	Intra-utérine
< 72h	Lévonorgestrel	Stérilet Cu
72-120h	Ulipristal	

MA, N=2, n=3893



Stérilets

Messages-clés

Fiabiles – Long terme (5-10 ans)

- Cu ≥ 300 mm² globalement plus fiables que Cu < 300 mm²
- Cu 380 mm² (Cu sur les bras) vs LNG :
différences de fiabilité non-significative ou cliniquement peu pertinente

Bon profil de sécurité

- Effets indésirables fréquents = raisons les plus fréquentes d'arrêt
 - Cu : pertes sanguines abondantes et douleur
 - LNG : spotting et aménorrhée
- Effets indésirables hormonaux LNG : peu de données
- Effets indésirables graves rares (perforation, infection pelvienne (PID), expulsion, grossesse ectopique (GEU))
- Approprié chez la nullipare



Stérilets - Fiabilité

Fiables – Long terme (5-10 ans)

- **Fiabilité**

	Pearl Usage correct	Pearl Usage courant
Cuivre 380 mm ² (Cu sur les bras)	0,6	0,8
Lévonorgestrel	0,2	0,2

- Cu \geq 300 mm² globalement plus fiables que Cu < 300 mm²
- Cu 380 mm² (Cu sur les bras): le plus fiable, le plus étudié
- Cu 380 mm² (Cu sur les bras) vs LNG

SR, N=35, n=48000

MA, N=2, n=3155
RCT, N=1, n=3815

différences de fiabilité non-significative ou cliniquement peu pertinente



Stérilets – Effets indésirables

Bon profil de sécurité

- **Effets indésirables fréquents** = raisons les plus fréquentes d'arrêt
 - Cu : pertes sanguines abondantes et douleur (↘ avec le temps – 3-6 mois)
 - LNG : spotting (↘ avec le temps) et aménorrhée (↗ avec le temps)

	% femmes avec spotting		% femmes en aménorrhée	
	6 mois	24 mois	6 mois	24 mois
Lévonorgestrel	25%	11%	44%	50%

- **Taux d'abandon comparables Cu et LNG**
 - Selon les études, 25% à 60% arrêtent après 5 ans
 - Motifs d'arrêt différents en fonction du type de stérilet

	Pourcentages de femmes qui arrêtent en raison de	
	Aménorrhée	Pertes sanguines et douleur
Cu	1%	24 %
LNG	25%	16 %



Stérilets - Perforation

Bon profil de sécurité


- **Rare** : 0.6 à 2.6/1000 insertions (comparable Cu et LNG)
- **Facteurs de risque**
 - post-partum
 - malformation utérine
 - praticien inexpérimenté
 - insertion forcée
 - hystéromètre rigide
 - allaitement (certaines sources)
- **Symptômes** : douleur et saignement, également asymptomatique
- Diagnostic fréquemment non-posé à l'occasion de l'insertion
- **Contre-indiqué** les 4 premières semaines post-partum (OK < 48h)

Cu
N=3 (n=17469, n=8512, n=21500)

LNG
N=2 (n=3452, n=?)

Stérilets – Infection pelvienne (PID)

Bon profil de sécurité

- **Rare** : 1,54/1000 années-femmes (comparable Cu et LNG) Cu & LNG – N=13, n=22 908
- **Facteurs de risque**
 - 20 premiers jours (x6) (9,66/1000 années-femmes) Cu & LNG – N=13, n=22 908
 - < 25 ans (x2,5) Cu & LNG – N=13, n=22 908
 - IST (Chlamydia/gonocoque) au moment de l'insertion (x2,69) Cu – N=1, n=1813
- **Dépistage et traitement ? Antibio prophylaxie ?**
 - Impact incertain
 - Si groupe à risque
 - Situation non-urgente : dépistage + traitement
 - Situation urgente: antibio prophylaxie 
- **PID avec stérilet en place** = MEC 2 → stérilet peut être laissé en place

Chlamydia: azithromycine 1g
(gonocoque: si prévalence élevée)



Stérilets - Expulsion

Bon profil de sécurité

- 1 cas/20 sur 5 ans (comparable Cu et LNG)
- **Facteurs de risque**
 - 3 premiers mois après insertion
 - post-partum
 - nullipare
 - ATCD d'expulsion (30% récurrences)



Stérilets - GEU

Bon profil de sécurité

- **Rare** : 1/1000 femmes sur 5 ans (comparable Cu et LNG)
- Risque absolu plus faible qu'en l'absence de contraception
- Risque relatif plus élevé qu'en l'absence de contraception
 - Sous stérilet: 6% des grossesses sont ectopiques
 - En l'absence de contraception: 1,4% des grossesses sont ectopiques
 - vérifier implantation (écho) (1 GEU/20 grossesses sous stérilet)
- **Si grossesse intra-utérine : ôter stérilet avant 12 sem, peu importe le souhait de grossesse**
 - But: éviter fausse-couche (50 à 75% de FC si grossesse sous DIU), accouchement pré-terme, infection
 - Chance de mise au monde d'un enfant en vie : 90% (vs 25% si pas retiré)
 - Effets hormonaux LNG ?



Méthodes naturelles / Barrières

Peu fiables en pratique courante (sauf LAM)

	Pearl Usage correct	Pearl Usage courant
Coït interrompu/ Calendrier/ Ovulation	4/5/3	22/24/24
Méthode symptothermale	0,4	24
LAM - Méthode de l'aménorrhée lactationelle	0,5	2
Préservatif masculin	2	18
Préservatif féminin	5	21
Diaphragme (avec spermicide)	6	12

- **Abstinence pendant période féconde**
 - Bonne formation indispensable
 - Pas appropriée si contre-indication médicale de grossesse
- **LAM - Méthode de l'aménorrhée lactationelle**
 - Conditions de fiabilité : allaitement exclusif, aménorrhée, max 6 mois post-partum



Stérilisation

Méthodes à considérer comme définitives

	Pearl 1 ^{ère} année Usage correct	Pearl 1 ^{ère} année Usage courant
Stérilisation masculine	0,10	0,15
Stérilisation féminine	0,5	0,5

- **Stérilisation masculine**

- Ambulatoire (+/- 30 min)
- Fiabilité : si azoospermie confirmée après 3-4 mois (ssi min 20 éjaculats)
- Sécurité : faible risque de douleur chronique

- **Stérilisation féminine**

- Laparoscopie le plus fréquemment (anesthésie générale ou loco-régionale)
- Sécurité : complications liées à laparoscopie : 2/1000 procédures



Critères d'éligibilité médicale (MEC)

Critères d'éligibilité médicale (MEC)

- 1 = Aucune restriction à l'usage
- 2 = CI relative – Avantages > risques (théoriques ou prouvés)
- 3 = CI relative – Avantages < risques (théoriques ou prouvés)
- 4 = CI absolue

		OP	Minipilule	Piqûre	Implant	Stérilet Cu	Stérilet LNG
Jeunes/Ado		1	1	2	1	2	2
Nullipares		1	1	1	1	2 - 1	2 - 1
> 40		2	1	2	1	1	1
Post-partum	< 3 sem	3	1	1	1		
	> 3 sem	1	1	1	1		
	48 h – 4 sem					3	3
Allaitement	< 6 sem *mieux vaut attendre >3 ^{ème} sem	4	1*	2*	1*	Voir post-partum	
	> 6 sem , < 6 mois *si allaitement complet	3*/2	1	1	1		
	> 6 mois	2-1	1	1	1		
Risque TEV	ATCD TEV, TEV active , mutation thrombogène, chirurgie + immobilisation prolongée	4	2	2	2	1	2
	ATCD familial 1 ^{er} degré TEV *si TEV < 45 ans	3*/2	1	1	1	1	1
	Immobilisation prolongée non-liée à chirurgie	3	1	1	1	1	1
Cancer sein	Actuel	4	4	4	4	1	4
	ATCD et rémission > 5ans	3	3	3	3	1	3
	Mutation BRCA1 et BRCA2	3	2	2	2	1	2
	ATCD familial	1	1	1	1	1	1
Cirrhose	Sévère (décompensée, compliquée)	4	3	3	3	1	3



Critères d'éligibilité médicale (MEC)

I = Initiation = Initier la méthode en présence de la pathologie
 C = Continuation = Poursuivre la méthode si la pathologie se déclare pendant l'utilisation de la méthode

		OP	Minipilule	Piqûre	Implant	Stérilet Cu	Stérilet LNG
Tabac	≥ 35 ans et ≥ 15 cig/j	4	1	1	1	1	1
	≥ 35 ans et < 15 cig/j	3	1	1	1	1	1
	< 35 ans	2	1	1	1	1	1
	Arrêt > 1 an	2	1	1	1	1	1
Obésité	BMI ≥ 35	3	1	1	1	1	1
	BMI ≥ 30	2	1	1	1	1	1
HTA	≥ 160/95	4	1	2	1	1	1
	≥ 140/90	3	1	1	1	1	1
	Contrôlée	3	1	2	1	1	1
Diabète	Complicé (µ M) *Fonction gravité FR	4/3*	2	3	2	1	2
	Non-complicé	2	2	2	2	1	2
Infarctus (aigu ou ATCD), AIT, AVC		4	2(I) 3(C)	3	2(I) 3(C)	1	2(I) 3(C)
Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire *Fonction gravité FR		4/3*	2	3	2	1	2
Migraine	Avec aura	4	2(I) 3(C)	2(I) 3(C)	2(I) 3(C)	1	2(I) 3(C)
	Sans aura	2	2-1	2	2	1	2
	Avec aura, dernière crise ≥ 5 ans	3	2	2	2	1	2
Lupus systémique Ac antiphosphol. positifs ou inconnus		4	3	3	3	1	3
Infection	Septicémie puerpérale, avortement septique, chlamydia ou gonorrhée active, MIP active	1	1	1	1	4(I) 2(C)	4(I) 2(C)
	ATCD infection pelvienne (MIP)	1	1	1	1	1	1



Annexes



Œstroprogestatifs

➤ thrombo-embolie veineuse

Lidegaard 2009

Design	Population	Facteur de risque	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
Cohorte	Toutes les femmes danoises • 15-49 ans • sans malignité • sans affection cardiovasculaire • non-enceintes	Utilisation actuelle d'une contraception hormonale vs pas d'utilisation actuelle	10 447 373 personnes-années	Incidence TEV	6,29/10 000 personnes-années vs 3,01/10 000 personnes-années RR=2,83 (IC95 % 2,65-3,01)
		Utilisation actuelle depuis moins d'un an vs pas d'utilisation actuelle			RR=4,17 (IC95 % 3,73-4,66)

Lidegaard 2011: 8 000 000 personnes-années

Incidence TEV: 8,18/10.000 vs 3,65/10.000 personnes-années, pas de calcul de risque relatif

Lidegaard 2011							
	noréthistérone	lévonorgestrel	norgestimate	désogestrel	gestodène	drospirénone	cyprotérone
50 µg œstrogène - vs aucune utilisation *	5,66 (3,12-10,3)	3,54 (2,48-5,05)	-	-	-	-	-
- vs lévonorgestrel 30-40 **	-	-	-	-	-	-	-
30-40 µg œstrogène - vs aucune utilisation *	1,57 (0,84-2,92)	2,19 (1,74-2,75)	2,56 (2,18-3,01)	4,21 (3,63-4,87)	4,23 (3,87-4,63)	4,47 (3,81-5,11)	4,10 (3,37-4,99)
- vs lévonorgestrel 30-40 **	0,76 (0,36-1,60)	1 (référence)	1,18 (0,86-1,62)	2,24 (1,65-3,02)	2,12 (1,61-2,78)	2,09 (1,55-2,82)	2,11 (1,51-2,95)
20 µg œstrogène - vs aucune utilisation *	-	-	-	3,26 (2,88-3,69)	3,50 (3,09-3,97)	4,84 (3,19-7,33)	-
- vs lévonorgestrel 30-40 **	-	-	-	1,60 (1,20-2,14)	1,70 (1,27-2,27)	2,22 (1,27-3,89)	-

* RR (intervalle de confiance à 95%) : chiffres de la première année d'utilisation, corrigés pour l'âge et le niveau d'études

** RR (intervalle de confiance à 95%) : chiffres sur la durée de toute l'étude, corrigés pour l'âge, le niveau d'études et la durée de l'utilisation

Risque vs pas d'utilisation
le plus faible sous lévonorgestrel

Progestatifs de 3^{ème} génération
Risque plus élevé vs LNG
Même associé à faible dose d'EE

Drospirénone – Cyprotérone
Risque plus élevé vs LNG

Œstroprogestatifs

**Pilule lévonorgestrel + éthinyloestradiol < 50
meilleure balance bénéfique/risque**

**Faut-il changer toutes les prescriptions contenant un progestatif de 3^{ème} ou 4^{ème} génération
et prescrire du lévonorgestrel ?**

- Si utilisation depuis longtemps
 - Pas nécessaire selon les recommandations
 - NNT=2000 pour éviter 1 TEV supplémentaire sur une période de un an
- Si (ré)initiation récente
 - A réfléchir



Œstroprogestatifs

Fiabilité

Pas d'argument en faveur d'une association particulière

	Indices de Pearl	
	Usage correct	Usage courant
Pilule (associations et minipilules), anneau et patch œstroprogestatifs	0,3	9

Fiabilités comparables des diverses associations

- Pas de différences statistiquement significatives

- entre progestatifs de différentes générations SR; N=30, n=13923
- entre diverses doses d'éthinylœstradiol ($\leq 20 \mu\text{g}$ vs $> 20 \mu\text{g}$) SR, N=21, n=13882
- bi vs mono; tri vs mono; bi vs triphasique SR; N=1 ; N= 23, n=20816; N=2
- patch vs pilule SR; N=5, n=3822
- anneau vs pilule SR; N=10, n=3043

- Données insuffisantes pour se prononcer

- 24+4 vs 21+7 Observationeel, N=1, n=52219

Œstroprogestatifs

24+4 versus 21+7

Dinger 2011

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
Etude d'observation prospective, comparative	♀ demandeuses d'une contraception orale <ul style="list-style-type: none"> • 19,2% nouvelles utilisatrices de CO • 80,8% désirant changer de pilule • âge moyen de 26,3 ans 	Drospirénone/EE _{24+4j}	n=52 218 =73 269 années-femmes	5 ans	Pourcentage d'échec de contraception	DRSP/EE _{24j} : 2,1 (IC95% 1,7-2,4) DRSP/EE _{21j} : 2,8 (IC95% 2,2-3,3) Autres pilules : 3,5 (IC95% 3,3-3,7)
		Drospirénone/EE _{21+7j}		1 an		
		Autres pilules OP _{21j} ou 24j		2 ans		
				3 ans		
		Choix de la pilule par le médecin				
Drospirénone/EE _{24+4j} vs autres pilules OP _{21j} ou 24j		HR=0,7 (IC95% 0,6-0,8)				
Drospirénone/EE _{24+4j} vs drospirénone/EE _{21+7j}		HR=0,8 SS selon les auteurs, mais pas IC				

Méthodologie

- Correction pour les facteurs confondants : âge, IMC, tabagisme, parité et niveau de scolarité
- Pas de correction pour d'autres facteurs confondants importants: précédent recours à une contraception d'urgence hormonale, à un avortement
- Taux de sorties d'étude rapporté 7,1% mais 26,3% des données manquent
- Différences entre les groupes pour la parité: dans le groupe drospirénone, davantage de nullipares, moins fertiles selon les auteurs
- Blisters drospirénone de 28 comprimés versus blisters classiques de 21 comprimés pour les autres pilules, ce qui peut avoir amélioré l'observance sous drospirénone
- Manque de clarté quant aux grossesses non-prévues incluses (toutes les grossesses ou uniquement celles liées à un échec de la contraception ?)

Conclusion : étude observationnelle présentant des limites méthodologiques

- Pas d'arguments suffisants pour préférer une pilule à base de drospirénone
- Pas d'arguments suffisants pour préférer un schéma 24+4 avec de la drospirénone

Œstroprogestatifs

Avantages

- ↘ dysménorrhée (30-35µg EE)
- ↘ acné
- ↘ risque cancer ovaire, endomètre, colorectal et mortalités liées

Intérêt clinique peu ou pas démontré

- résolution kystes ovariens fonctionnels
- ↗ DMO
- ↘ syndrome prémenstruel
- ↘ plaintes liées à la ménopause chez > 40 ans

Inconvénients

- ↗ métrorragies & spotting
Plus sous 15-20 que sous 25-50 µg EE
- ↗ risque TEV
Majoration moindre sous progestatifs 1^{ère} (noréthistérone) et 2^{ème} (lévonorgestrel) générations
- ↗ risque CV (infarctus, AVC)
Encore plus accru si FR CV
- ↗ risque cancer col utérus
- ↗ possible risque cancer sein

Effets indésirables peu ou pas démontrés

- ↗ poids
- Changements d'humeur, céphalées, nausées/vomissements, mastopathie,...
- ↘ libido

Œstroprogestatifs

Cancers – Etudes observationnelles

Ovaire

- ↘ risque et de la mortalité liée
- Effet protecteur augmente avec la durée d'utilisation
- Effet protecteur perdue jusqu'à 15 ans après arrêt

Endomètre

- ↘ risque et de la mortalité liée

Colorectal

- ↘ risque et de la mortalité liée
- Effet protecteur plus grand si usage récent (< 10 ans)

Col de l'utérus

- ↗ risque si usage pendant plus de 5 ans
- Risque se normalise 10 à 15 après l'arrêt

Sein

- Données contradictoires
- Augmentation possible si
 - usage récent ou actuel
 - début avant l'âge de 20 ans
 - début avant la première grossesse

Globalement

Pas de preuve d'une augmentation du risque
(effet protecteur possible, mais prudence en cas d'usage à long terme)

Progestatifs systémiques

Fiabilité

	Indices de Pearl	
	Usage correct	Usage courant
Pilule (associations et minipilule)	0,3	9
Piqûre progestative	0,2	6
Implant	0,05	0,05

- Désogestrel vs lévonorgestrel
 - Pas de différence statistiquement significative mais manque de puissance
 - Avantage théorique en faveur de désogestrel (ovulation, oubli)
- Minipilules vs pilules œstroprogestatives
 - Fiabilité minipilule semble légèrement inférieure à fiabilité pilule œstroprogestative
 - Fiabilités comparables chez femmes allaitantes ou âgées

N=1 n=1320; 13 cycles
Grossesse RR=0,27 (IC95% 0,06-1,19)



Progestatifs systémiques

Avantages

- Alternatives hormonales dans beaucoup de situations où la pilule œstroprogestative est contre-indiquée
- Piqûre : pas d'interactions médicamenteuses

Inconvénients

- Modification du cycle
 - Minipilule : saignements irréguliers chez 40% des femmes
 - Piqûre : aménorrhée chez 50-70% des femmes après 1 an, spotting, métrorragies, ...
 - Implant : saignements irréguliers chez > 50% , aménorrhée chez 20%, ...
- Piqûre
 - Retour à fertilité normale peut prendre 1 an
 - ↗ poids
 - ↘ densité minérale osseuse (résultats contradictoires)

Effets indésirables peu ou pas démontrés

- ↗ poids, ↘ libido, changements d'humeur, dépression, céphalées
- ↗ risque CV et TEV ? Pas d'association démontrée – Peu de données – Extrapolations
- ↗ risque cancer du sein ? Pas d'association démontrée – Peu de données



Contraception d'urgence

Ulipristal vs lévonorgestrel (1)

Glasier 2010

Design	Population	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
RCT Non-infériorité Simple aveugle	♀ • ≥16 ans • Cycle menstruel régulier • < 120h après un contact sexuel non-protégé Critère d'exclusion: contraception hormonale en cours	UPA 30mg vs LNG 1.5mg	n=2221	Grossesse	
		Administration <72h	n=1696	Grossesse en cas d'administration endéans les 72h = critère primaire	1,8% (IC95% 1,0-3,0) vs 2,6% (IC95% 1,7-3,9) OR=0,68 (IC95% 0,35-1,31)
		Administration <120h	n=1899	Grossesse en cas d'administration endéans les 120h = critère secondaire	1,6% vs 2,6% OR=0,57 (IC95% 0,29-1,09)

Pas d'analyse en intention de traiter ! Exclusion de l'analyse:

- > 35 ans
- Etat de (non)-grossesse inconnu après l'étude
- Absentes aux contrôles de suivi
- Deuxième demande de contraception d'urgence
- Grossesses non-attribuées au contact sexuel à l'inclusion



Contraception d'urgence

Ulipristal vs lévonorgestrel (2)

Glasier 2010

Design	Population	Sous-groupes	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats	
MA 2 études de non- infériorité	♀ • ≥16 ans • Cycle menstruel régulier Critère d'exclusion: contraception hormonale en cours	Administration <24h	UPA 50 mg vs LNG 2 x 0,750 mg < 72h après un contact sexuel non-protégé	N=2 n=3445*	Grossesse	OR= 0,35 (0,11-0,93), p=0,035	
		Administration <72h	UPA 30mg vs LNG 1 x 1,5mg < 120h après un contact sexuel non-protégé	n=3242			OR=0,58 (0,33-0,99), p=0,046
		Administration <120h		n=3445			OR=0,55 (0,32-0,93), p=0,025

*Efficacy evaluable population

Methodologie: - Pas en intention de traiter

- Hétérogénéité: - Inclusion (<72h - <120h)

- Intervention: 30mg/50mg UPA vs 2 x 0,75mg/1 x 1,5mg LNG

Glasier 2011

Design	Population	Sous-groupes	Intervention	N/n	Critère d'évaluation	Résultats
MA 2 études de non- infériorité	♀ • ≥16 ans • Cycle menstruel régulier Critère d'exclusion: contraception hormonale en cours	BMI≥30 vs BMI<25	UPA 50 mg vs LNG 2 x 0,750 mg < 72h après un contact sexuel non-protégé	N=2 n=3445*	Grossesse	LNG ou UPA: OR=3,6 (IC95% 1,96-6,53), p<0,0001 LNG: OR=4,41 (IC95% 2,05-9,44), p=0,0002 UPA: OR = 2,62 (IC95% 0,89-7,00)
		Rapports sexuels pendant la période fertile vs hors période fertile	UPA 30mg vs LNG 1 x 1,5mg < 120h après un contact sexuel non-protégé			LNG ou UPA: OR=4,42 (IC95% 2,33-8,20), p<0,0001
		Autres rapports sexuels non- protégés après la contraception d'urgence vs pas d'autres rapports sexuels				LNG ou UPA: OR=4,64 (IC95% 2,22-8,96), p=0,0002

Methodologie: Cfr Glasier 2010

Analyses post-hoc

Attention: sous-groupes de petites tailles: incertitude quant à la fiabilité des résultats

Contraception d'urgence

Avantages

Lévonorgestrel

- Disponible sans ordonnance
- Remboursé <21 ans si ordonnance
- Peut être utilisé plus d'une fois au cours d'un cycle

Ulipristal

- Jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé

Stérilet au cuivre

- Semble plus efficace que les contraceptifs hormonaux
- Peut rester en place en tant que contraceptif

Inconvénients

Lévonorgestrel

- Moins indiqué lors de l'utilisation d'inducteurs des enzymes hépatiques

Ulipristal

- Remboursement partiel, plus onéreux
- Pas recommandé lors de l'utilisation d'inducteurs des enzymes hépatiques, ou de médicaments ↗ pH gastrique
- Pas plus d'une fois au cours d'un cycle
- Pas d'allaitement dans les 36h qui suivent
- Triangle noir*
- En cas d'échec: conséquences pour le fœtus incertaines

Stérilet au cuivre

- Moins facilement disponible
- Risque de perforation (2/1000), PID (20 premiers jours, attention IST)

* Triangle noir = depuis moins de 3 ans sur le marché belge
→ effets indésirables à rapporter à l'AFMPS



Contraception hormonale

Interactions

Inducteurs hépatiques

- millepertuis
- antibiotiques: rifampicine et rifabutine
- certains antiépileptiques: carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, barbituriques, primidone, felbamate, topiramate
- certains antirétroviraux

Pas de protection supplémentaire nécessaire si antibiotique courant (par ex. large spectre)

Mieux vaut choisir une méthode non-influencée par ces inducteurs

Pas d'interactions avec piqûre progestative

Pas d'interactions avec stérilets (Cu et LNG)

Alternatives : prise en continu ou intervalle sans pilule plus court (4 jours)

- avec pilule contenant 50 µg EE
- avec pilule contenant 30 µg EE + protection supplémentaire (barrière)

Attention : 28 jours sont nécessaires au rétablissement de la fonction enzymatique normale

Ulipristal + œstroprogestatif → protection supplémentaire 14j (16j si Qlaira®)
+ minipilule → protection supplémentaire 9j

Pilule œstroprogestative

- ↘ possible de l'efficacité de lamotrigine, antihypertenseurs, antidiabétiques, diurétiques, hormones thyroïdiennes
- ↗ possible de l'efficacité et des effets indésirables du voriconazole, mélatonine, tryptans, ...

Contraception

Fiabilité

Méthodes	Pearl Usage correct	Pearl Usage courant	Utilisation après 1 an
Méthodes naturelles			
• Coït interrompu/Calendrier/Ovulation	4/5/3	22/24/24	47%
• Méthode symptothermale	0,4	24	47%
Barrière			
• Préservatif masculin	2	18	43%
• Préservatif féminin	5	21	41%
• Diaphragme (avec spermicide)	6	12	57%
Associations œstroprogestatives			
• Pilules oestroprogestatives et minipilules	0,3	9	67%
• Patch	0,3	9	67%
• Anneau vaginal	0,3	9	67%
Progestatifs			
• Piqûre progestative	0,2	6	56%
• Implant	0,05	0,05	84%
Dispositifs intra-utérins			
• Cu 380 mm ²	0,6	0,8	78%
• Lévonorgestrel	0,2	0,2	80%
Stérilisation			
• Masculine	0,10	0,15	100%
• Féminine	0,5	0,5	100%



Stérilets

Stérilet hormonal – Autres effets indésirables

- **Effets hormonaux? Investigations insuffisantes**

- Seins douloureux : résultats non-univoques N=2
- Acné : risque possiblement accru, pas motif d'arrêt d'utilisation du stérilet N=3
- Troubles de l'humeur/perte de libido: résultats non-univoques NICE
- Céphalées/migraine: résultats non-univoques N=3
- Kystes ovariens fonctionnels: résultats non-univoques NHG

- **TEV ?** Pas d'association démontrée, peu de données Rétrospectif, N=1, n=155149 années-femmes
- **CV ?** Pas d'études
- **DMO ?** Pas d'études
- **Cancer du sein ?** Etudes insuffisantes – résultats non-univoques



Stérilets

Stérilets Cu – Comparaisons entre eux

- **Fiabilité**

- Différences statistiquement significatives entre certains stérilets
- La forme T avec 380mm² Cu et du cuivre sur les bras semble la plus fiable

SR; N=35, n=48000

Kulier 2007	Usage correct % grossesses la 1 ^{ère} année
T Cu 380A	0.0-1.0
IUD ≥300mm ²	0,1-1,0
IUD <300mm ²	0.5-2.2

- **Expulsions**

- Différences statistiquement significatives dans certaines études
- Pas d'arguments pour préférer un stérilet particulier

- **Pertes sanguines et douleur**

- Pas de différences significatives entre les stérilets

- **Nullipares**

- Données insuffisantes pour préférer un stérilet particulier

SR; N=35, dont N=3



Stérilets

Fiabilité - Stérilets Cu en Belgique

Source	Stérilet	En Belgique	Usage correct % grossesses la 1 ^{ère} année	Usage courant
WHO 2009	TCu 380A	Mithra T380	0.6	0.8
Cochrane Kulier 2007	TCu380A		0.0-1.0	
	TCu 380S		0.2-0.3	
	Cu safe 300	Mithra Flex 300	1.5	
	Nova T (200)	Nova T	0.6-2.0	
	MLCu375	Multiload 375, Mithra Load 375	0.3-1.2	
	Nova T 380	Mithra Sert 380	1.4	
Cochrane O'Brien 2005	Gynefix	Gynefix 330-200	(NS vs Tcu380A)	

Attention: chiffres issus d'études différentes: ne pas faire de comparaisons indirectes



Stérilets

Gynefix®: stérilet cuivre sans armature

- **DIU filiforme avec anneaux de cuivre, ancré dans la paroi utérine**
 - But: moins d'expulsions, saignements, douleur
- **Comparaisons vs stérilets à armature**
 - Fiabilité: pas de différence statistiquement significative vs TCU380A
 - Taux d'abandon pour douleur et saignement: pas de différence statistiquement significative
 - Expulsion: pas de preuve d'expulsion moins fréquente, résultats contradictoires
 - Peu d'études ayant inclus des nullipares

O'Brien 2005

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
SR+/- MA	Femmes ayant déjà eu au moins un enfant	DIU sans armature vs TCU380A	3/5137	1 an	Grossesse	RR= 1,75 (95% CI 0,81 - 3,95)
			2/4946	3 ans	Taux d'abandon cumulé en raison de douleur et/ou saignements	RR =0,92 (95% CI 0,74 - 1,14)
			2/5329*	1an	Expulsion	RR=2,48 (95%CI 1,89 - 3,26)
			1/606**	1an	Expulsion	RR=0,57 (95%CI 0,24 - 1,35)
				3 ans		RR= 0,41 (95%CI 0,19 - 0,87)

* Deux études avec prototype d'inserteur

** Nouveau type d'inserteur utilisé



Contraception

Fiabilité - RCT's comparatives directes rares

- **Progestatifs vs oestroprogestatifs**

- LNG vs pilule oestroprogestative: différence non-significative mais manque de puissance
- Autres petites études vs minipilules non-disponibles en Belgique

N=1, n=518, 3 bras
9,5% vs 4,5% après 2 ans, NS

- **Stérilet Cu vs contraception hormonale**

- Stérilet Cu vs contraception orale ou piqûre: RR=0.45 en faveur du stérilet

SR, N=2, n=967
Beaucoup de loss to follow-up

- **Stérilet hormonal vs pilule oestroprogestative**

- 1 étude: différence non-significative mais manque de puissance

SR, N=1, n=200



Méthode de l'aménorrhée lactationnelle

Conditions de fiabilité

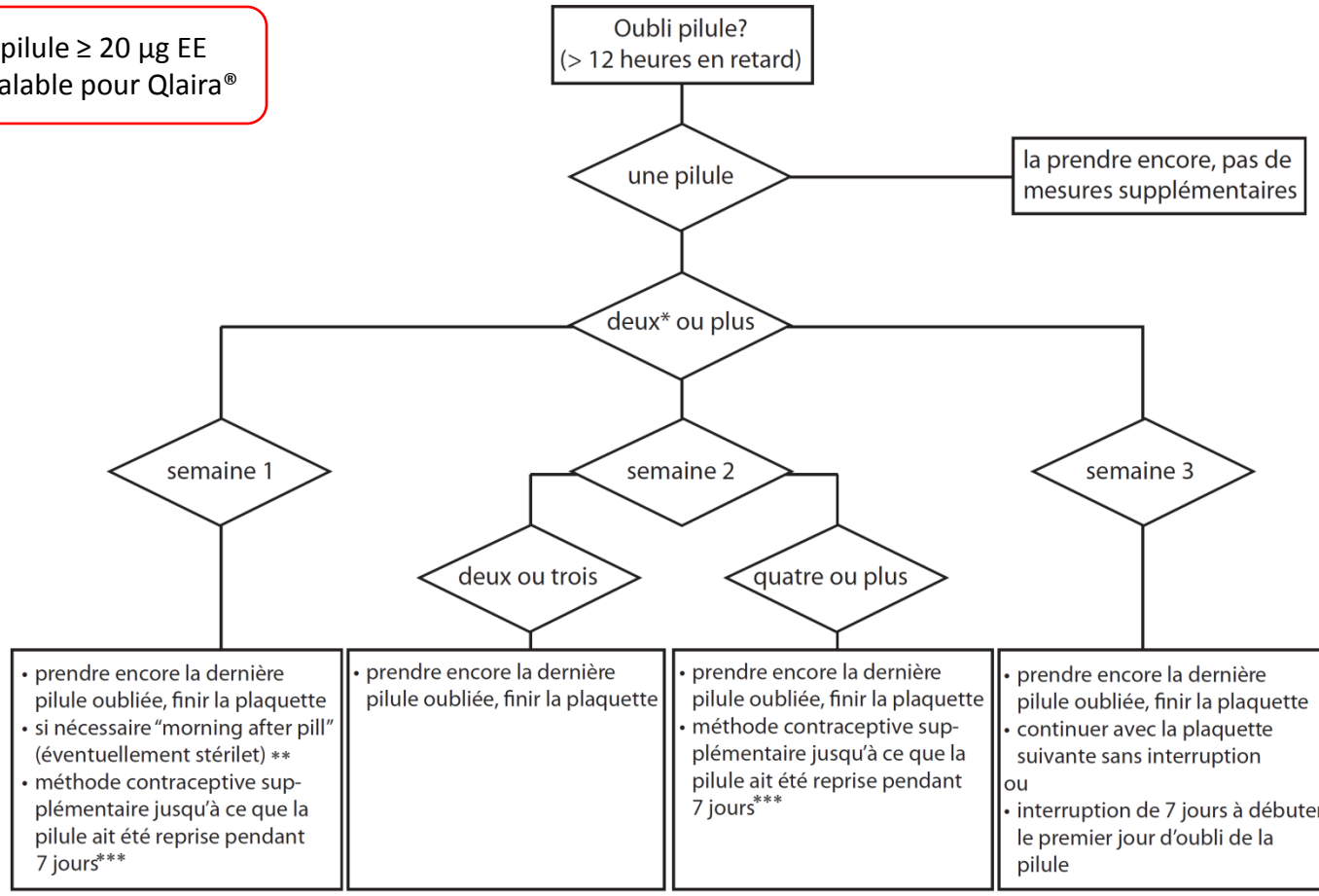
- Allaitement complet
 - tétée à la demande, intervalle maximal de 4 heures, ou 6 heures la nuit
 - pas d'autre nourriture (sauf l'eau et les vitamines)
- Aménorrhée
 - pas de saignement après les 56 premiers jours suivant l'accouchement
- Max 6 mois



Contraception hormonale orale

Oubli pilule œstroprogestative

- Pour pilule $\geq 20 \mu\text{g EE}$
- Pas valable pour Qlaira®



* Ceci n'est d'application que si le retard de prise de la seconde pilule est aussi de plus de 12 heures.

** Si rapport sexuel à risque de grossesse dans les 5 jours précédents

*** 14 jours si ulipristal



Yasmin[®] Yasminelle[®] Yaz[®]

Monophasique 21
Ethinylestradiol 20µg/30µg + drospirénone 3mg
Monophasique 24+4
Ethinylestradiol 20µg + drospirénone 3mg

Composition

- Drospirénone = propriétés antiminéralocorticoïdes
(progestatif 4^{ème} génération)

Bénéfices

- Fiabilité : DRSP 24+4 pourrait être plus fiable que DRSP 21+7 ou d'autres pilules (autres progestatifs 21)
(1 étude de méthodologie incertaine → étude correcte nécessaire)
- Avantages potentiels : ↘ syndrome prémenstruel vs placebo, si SPM sévère (études à court terme)
vs autres pilules: résultats non-univoques

Risques

- TEV : risque x2 vs pilule contenant du lévonorgestrel
- Interactions: ↗risque d'hyperkaliémie si utilisation concomitante de diurétique d'épargne potassique

Qlaira®

Séquentielle 26 (2-5-17-2) +2 (placebo)
Valérate d'estradiol 3-2-2-1 mg + diénogest 0-2-3-0 mg

Composition

- Estradiol = œstrogène propre au corps, néanmoins fabriqué synthétiquement
- Diénogest = progestatif 4^{ème} génération

Bénéfices

- Fiabilité : peu étudiée, semble comparable aux autres pilules œstro-progestatives
 - Avantages potentiels :
 - ↳ plaintes de menstruations abondantes vs placebo n=190, pas d'analyse en ITT
 - ↳ jours de saignements (↳ jours d'hémorragie de privation, ↗ aménorrhée, n=798
- pas de différence sur les saignements en cours de plaquette)
vs lévonorgestrel + 20µg EE

Risques

- Effets indésirables fréquents (1/100 à 1/10): acné, aménorrhée, mastopathie, métrorragies,...
- TEV : aucune donnée !

Protection supplémentaire : Quick start (9 jours), ulipristal (16 jours)

Oubli : RCP

Zoely®

Monophasique 24 +4 (placebo)
Estradiol 1,5 mg + nomégestrol 2,5 mg

Composition

- Estradiol = œstrogène propre au corps, néanmoins fabriqué synthétiquement
- Acétate de nomégestrol = encore jamais utilisé dans contraception (uniquement substitution)

Bénéfices

- Fiabilité : au moins aussi efficace que la pilule œstroprogestative contenant de la drospirénone - EE
- Avantages potentiels : moins d'influence sur plusieurs marqueurs des fonctions hormonales, hémostatiques et métaboliques (critères intermédiaires – 6 cycles)
pertinence clinique inconnue (critères forts - à plus long terme)

N=2

Risques

- Effets indésirables généralement plus fréquents qu'avec drospirénone - EE
- Effets indésirables fréquents ($\geq 1/10$) : acné, hémorragies de privation anormales (aménorrhée,...), ...
- Effets indésirables graves : données insuffisantes

Oubli : RCP



Contraception

Génération de pilules

1 ^{ère}	≥ 50 µg éthinyloestradiol
2 ^{ème}	< 50 µg éthinyloestradiol + lévonorgestrel, norgestimate ou noréthistérone
3 ^{ème}	< 50 µg éthinyloestradiol + désogestrel ou gestodène

Génération de progestatifs

Noréthistérone	1 ^{ère}
Lévonorgestrel	2 ^{ème}
Norelgestromine	
Norgestimate Partiellement métabolisé en lévonorgestrel	Considéré comme 2 ^{ème} ou 3 ^{ème}
Gestodène	3 ^{ème}
Désogestrel	
Etonogestrel	
Diénogest	4 ^{ème}
Drospirénone	Parfois considérée comme 4 ^{ème}
Acétate de nomegestrol	4 ^{ème}

Références



- (AFMPS RCP)
<http://195.130.154.23/fagg/%28S%28b1k2rq55oejojajdahj1a1q1%29%29/Fagg/FaggCompendium.aspx?compendiumType=H>
- (ANAES) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2004. Recommandations & Argumentaire. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272385/how-to-choose-a-method-of-female-contraception?xtmc=contraception&xtcr=1
- (Ahrendt 2009) Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/diénogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44.
- (Arowojolu 2009) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub4. (Cochrane Arowojolu 2009).
- (A-t 2001) Anonymous. Thromboembolierisiko unter Cyproteronazetat. *Arznei-telegramm* 2001;32:112.
- (Backman 2005) Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:183-7.
- (BAPCOC 2008) BAPCOC Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire, 2008
- (Berenson 2009) Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:329.e1-329.e8.
- (Caliskan 2003) Caliskan E, Oztürk N, Dilbaz BO, Dilbaz S. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2003 Sep;8(3):150-5.
- (CBIP RCM) Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Répertoire commenté des médicaments
- (Chan 2004) Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7.



- (CGESOC 2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- (Chi 1984) Chi I, Feldblum PJ, Rogers SM. IUD--related uterine perforation: an epidemiologic analysis of a rare event using an international dataset. *Contracept Deliv Syst.* 1984 Apr;5(2):123-30
- (Cole 2007) Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Stroke Among Transdermal Contraceptive System Users. *Obstet Gynecol* 2007;109:339-46.
- (Dinger 2007) Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-54.
- (Dinger 2011) Dinger J, Minh TD, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2010;117:33-40.
- (DTB 2003, minipil) Anonymous. Is Cerazette the minipill of choice. *Drug Ther Bull* 2003;41:68-9.
- (DTB 2010): Anonymous. What role for Qlaira in contraception? *Drugs Ther Bull* 2010;48:102-5.
- (Duke 2007) Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007;75:27-31.
- (Edelman 2005) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2 (Cochrane Edelman 2005).
- (EPAR Zoely®) European Medicines Agency. European Public Assessment report: Zoely. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001213/WC500115833.pdf.



- (Farley 1992) Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease : an international perspective. Lancet 1992 Mar 28 ; 339 (8796): 785-8.
- (FDA 2011) US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.
- (Fernandez 2001) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer 2001;84:722-7.
- (Folia 2003, PMS) Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Prise en charge du syndrome prémenstruel.. Folia Pharmacotherapeutica 2003;30:73-5.
- (Folia 2008) Centre belge d'information pharmacothérapeutique Que faire en cas d'oubli de la pilule contraceptive? Folia Pharmacotherapeutica 2008;35:23
- (Folia 2011) Folia Farmacotherapeutica. Mars 2011. www.cbip.be/Folia
- (French 2004) French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001776. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.
- (FSRH Combined hormonal contraception) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Combined hormonal contraception. October 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>
- (FSRH Emergency) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Emergency Contraception . Août 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf>
- (FSRH POI 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical Effectiveness Unit Guidance. April 2008 (Updated January 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf>.



- (FSRH POInj 2009) (FSRH POP) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>.
- (FSRH POP 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>.
- (FSRH postnatal 2009 = FSRH postpartum) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Postnatal sexual and reproductive health. Clinical Effectiveness Unit Guidance. September 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidancePostnatal09.pdf>.
- (FSRH Intrauterine contraception 2007) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Intrauterine Contraception. November 2007
- (FSRH Postnatal 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Postnatal sexual and reproductive health: Clinical Guidance. September 2009. <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUGuidancePostnatal09.pdf>
- (Gallo 2008) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub3. (Cochrane Gallo 2006 = Cochrane Gallo 2008)
- (Gallo 2008/2011) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub4. (Cochrane Gallo 2008/2011)
- (Glasier 2010) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 555-62.



- (Glasier 2011) Glasier A, Cameron ST, Blithe D et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84:363-7.
- (Grimes 2009) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub3.
- (Guida 2005) Guida M, Di Spiezio Sardo A, Bramante S et al. Effects of two types of hormonal contraception—oral versus intravaginal—on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005;20:1100-6.
- (Hannaford 2007) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- (Hannaford 2010) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
- (Harrison-Woolrych 2003) Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception*. 2003 Jan;67:53-6.
- (Hidalgo 2002) Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intra-uterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002;65:129-32.
- (Hofmeyr 2010) Hofmeyr GJ, Singata M, Lawrie TA. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007043. DOI: 10.1002/14651858.CD007043.pub2.
- (ICESCC 2007) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609–21.
- (Jensen 2011) Jensen JT, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.



- (Jernström 2005) Jernström H, Loman N, Johansson OT et al. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer* 2005;41:2312-20.
- (Jick 2006) Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006;73:566-70.
- (Jick 2011) Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;340:d2151.
- (Joffe 2003) Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-30.
- (Kahlenborn 2006) Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.
- (Khader 2003) Khader YS, Rice J, Lefante J, Abueita O. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7
- (Klipping 2008) Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenon-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008;78:16-25.
- (Kulier 2007) Kulier R, O'Brien P, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005347. DOI: 10.1002/14651858.CD005347.pub3.
- (Lawrie 2011) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.



- (Lidegaard 2009) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- (Lidegaard 2011) Lidegaard Ø, Hougaard L, Wessel Skovlund C et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- (Lopez 2008) Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA et al. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub2. (Cochrane Lopez 2008)
- (Lopez 2009 (PMS)) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006586. DOI:
- (Lopez 2010) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub3. (Cochrane Lopez 2010)
- (Lyytinen 2010) Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 2010;126:483-9.
- (Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.
- (Mohllajee 2006) Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception* 2006;73:145-53.
- (NHG 2009) Smeenk RC, Van der Does FE, Gimbel H, et al. NHG-Standaard Het spiraaltje (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2009;52:279-90.



- (NICE 2005 = NICE LARC) National Institute of Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. NICE Clinical Guideline CG30. October 2005. www.nice.org.uk
- (O'Brien 2005) O'Brien P, Marfleet CC. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003282. DOI: 10.1002/14651858.CD003282.pub2.
- (O'Connell 2007, patch) O'Connell K, Burkman RT. The Transdermal Contraceptive Patch: An Updated Review of the Literature. Clin Obstet Gynecol 2007;50:918-26.
- (O'Connell 2009) O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. Contraception 2007;75:299-304.
- (Parkin 2011) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011;340:d2139.
- (Peremans 2011) Peremans L. Intérêt de la drospirénone et/ou de 24 jours de contraception orale versus 21 ? Minerva 2011;10(9):108-9. Analyse de Dinger J, Minh TD, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol 2010;117:33-40.
- (Prescrire 2002, cyproteron) Prescrire Rédaction. Thromboses veineuses sous cyprotérone. Rev Prescr 2002;22:199.
- (Prescrire 2004) Rédaction Prescrire. Contraception par progestatif faiblement dosé en continu. Rev Prescr 2004;24:196-206.
- (Prescrire 2009) Rédaction. Estradiol + diénogest. Contraception orale: l'estradiol n'est pas un progrès. Rev Prescr 2009;29:890-2.
- (Prescrire 2009) Anonymous. Dispositifs intra-utérins, alias stérilets. Première partie: une alternative efficace à la contraception hormonale orale. Revue Prescrire 2009;29:113-9.
- (Prescrire 2001, implant) Rédaction Prescrire. Etonogestrel implant sous-cutané: une contraception pour deux à trois ans. Rev Prescr 2001;21:330-3.



- (Prodigy Barrier methods and spermicides 2007) Prodigy Barrier methods and spermicides. September 2007. http://www.prodigy.clarity.co.uk/contraception_barrier_methods_and_spermicides#489960001
- (Prodigy Combined Hormonal Methods 2007) Prodigy Combined Hormonal Methods. September 2007. http://www.prodigy.clarity.co.uk/contraception_combined_hormonal_methods#489664001
- (Prodigy Emergency 2011) Prodigy. Contraception – Emergency http://www.prodigy.clarity.co.uk/contraception_emergency#478981001
- (Prodigy IUS/IUD 2011) Prodigy. Contraception-IUS/IUD. March 2011. www.prodigy.clarity.co.uk
- (Prodigy POM 2007) Prodigy. Contraception – progestogen-only methods. 2007 http://www.prodigy.clarity.co.uk/contraception_progestogen_only_methods
- (Prodigy Sterilization 2011) Prodigy. Contraception – sterilization. Mars 2011 http://www.prodigy.clarity.co.uk/contraception_sterilization
- (RCOG VTE 2010 = RCOG 2010) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline N° 40. July 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>.
- (Rosenthal 2002) Rosenthal SL, Cotton S, Ready JN et al. Adolescents' Attitudes and Experiences Regarding Levonorgestrel 100 mcg/Ethinyl Estradiol 20 mcg. J Pediatr Adolesc Gynecol 2002;15:301-5.
- (SOGC 2004) SOGC clinical practice guidelines. Canadian contraception consensus. March 2004. <http://www.sogc.org/guidelines/public/143E-CPG2-March2004.pdf>
- (Trinh 2008) Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. Fertil Steril 2008;90:17-22.
- (Trussell 2011) Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 83 (2011) 397–404



- (UKMEC = FFPRHC UKMEC) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>.
- (Van Houdenhoven 2006) Van Houdenhoven K, van Kaam KJ, van Grootheest AC, Salemans TH, et al. Uterine perforation in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2006 Mar;73(3):257-60.
- (van Hylckama 2009) van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921
- (Van Vliet 2006a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.pub2. (Cochrane Van Vliet 2006a)
- (Van Vliet 2006b) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub2. (Cochrane Van Vliet 2006b)
- (Van Vliet 2006c) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM et al. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.pub2. (Cochrane Van Vliet 2006c)
- (Van Vliet 2011b) Van Vliet HAAM, Raps M; Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009038. DOI: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.
- (Vasilakis-Scaramozza 2001) Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.
- (WHO 1996) 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 without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.



- (WHOMEK = WHOMEK 2) World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html.
- (Wong 2009) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub3. (Cochrane Wong 2009)
- Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:371-7



Références additionnelles



- (BMS 2010 = Gebbie 2010) Gebbie AE, Hardman SMR. Contraception in the perimenopause – old and new. *Menopause Int* 2010;16:33-7.
- (Cheng 2008) Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio GGP, Ezcurra EE, Van Look PFFA. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub3.
- (Curtis 2006, migraine) Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception* 2003;73:189-94.
- (Domus) Domus Medica. Hormonale anticonceptie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. In ontwikkeling/onder embargo (in samenwerking met NHG).
- (DTB 2001) Anonymous. Etonogestrel implant (Implanon) for contraception. *Drugs Ther Bull* 2001;39:57-9.
- (Folia 2003, implant) Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Grossesse sous implant à visée contraceptive. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:45.
- (French 2009) French RS, Cowan FM. Contraception for adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:233-47.
- (FSRH 40+) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. *Clinical Effectiveness Unit Guidance*. July 2010.
<http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>
- (FSRH First Prescr) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). First prescription of combined oral contraception. *Clinical Effectiveness Unit Guidance*. July 2006 (Updated January 2007).
<http://www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf>
- (Grimes 2010 = Cochrane Grimes 2009, minipil) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2. (Cochrane Grimes 2010 = Cochrane Grimes 2009, minipil)



- (Guida 2005) Guida M, Di Spiezio Sardo A, Bramante S et al. Effects of two types of hormonal contraception—oral versus intravaginal—on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005;20:1100-6.
- (Haile 2006) Haile RW, Thomas DC, McGuire V. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
- (Iodice 2010) Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
- (Joffe 2003) Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-30.
- (Lopez 2009 (BMD)) Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub3. (Cochrane Lopez 2009 (BMD))
- 10.1002/14651858.CD006586.pub3. (Cochrane Lopez 2009 (PMS))
- (Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.
- (McGregor 2007) Mc Gregor EA. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:159-69.
- (Narod 2002) Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- (NHG) Beijderwellen L, Van der Does FEE, Kardolus GJ et al. NHG-Standaard Hormonale anticonceptie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:552-63.
- (O'Connell 2007) O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299-304.



- (Pomp 2008) Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83:97-102.
- (Power 2007) Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10.1002/14651858.CD001326.pub2. (Cochrane Power 2007)
- (Prescrire. 2009) Ulipristal (Ellaone®). Contraception postcoïtale: pas mieux que le lévonorgestrel. *Rev Prescr* 2009;29:886-889.
- (Rosenthal 2002) Rosenthal SL, Cotton S, Ready JN et al. Adolescents' Attitudes and Experiences Regarding Levonorgestrel 100 mcg/Ethinyl Estradiol 20 mcg. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:301-5.
- (Schürks 2009) Schürks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- (SFP) Society of Family Planning. Contraceptive considerations in obese women. Release date 1 September 2009. SFP Guideline 20091. *Contraception* 2009;80:583-90.
- (Visser 2009 = Cochrane Visser 2006) Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub3. (Cochrane Visser 2009 = Cochrane Visser 2006)

