

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVIII
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Patches, anneaux, implants... : les nouvelles contraceptions hormonales

O. GRAESSLIN, F. DEDECKER, F. GROLIER, C. QUEREUX*
(Reims)

INTRODUCTION

Les femmes qui souhaitent une contraception efficace et sûre ont aujourd'hui bien plus d'options qu'il y a encore quelques années.

Chacune de ces options doit être soigneusement considérée en fonction des besoins et du profil de chaque patiente. Il y a approximativement en France chaque année 200 000 grossesses non planifiées qui sont interrompues (IVG). Une partie de ces interruptions volontaires de grossesse est liée à une faible complianc e des patientes aux moyens de contraception classique. On en veut pour preuve le taux d'arrêts des contraceptifs oraux combinés au cours de la première année d'utilisation qui est de l'ordre de 30 à 50 %. Ce taux important est aussi bien lié aux effets indésirables de la contraception orale qu'à la nécessité quotidienne de prise de la pilule. Une étude de l'INSERM (U 569) menée par Nathalie Bajos sur les raisons des échecs de la prise de pilule montre une inadéquation des solutions contraceptives proposées à la vie quotidienne de certaines femmes, à certaines périodes de leur vie.

* Institut Mère Enfant Alix de Champagne – Centre Hospitalier Universitaire
45 rue Cognacq-Jay – 51092 REIMS CEDEX
E-mail : ograesslin@chu-reims.fr

Les développements récents en matière de contraception offrent la possibilité d'améliorer significativement l'observance en autorisant un traitement hebdomadaire ou mensuel, voire annuel. Ces méthodes ne sont pour l'instant utilisées que par une très faible partie de la population. Ces méthodes, qui peuvent combiner le confort d'une contraception à long terme avec un profil de tolérance comparable à la contraception orale combinée, pourraient amener des progrès intéressants dans les choix contraceptifs de nos patientes.

I. LES CONTRACEPTIFS TRANSDERMQUES

Le patch contraceptif estroprogestatif Evra® est le premier patch à utiliser la voie transdermique en contraception. Dans les essais cliniques, ce patch a montré une efficacité comparable à celle des contraceptifs oraux ainsi qu'une sécurité d'utilisation identique. Les résultats montrent également que la compliance thérapeutique des patientes est supérieure aux autres systèmes du fait d'une application unique par semaine. Ce patch contraceptif permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Ses effets secondaires sont similaires à ceux observés lors de l'utilisation d'une contraception orale combinée, en dehors des quelques réactions locales observées chez certaines patientes au niveau du site d'application du patch.

Le principe de patch transdermique a été développé pour répondre à différents besoins dans le domaine de la santé, aussi bien le sevrage tabagique que le traitement de la douleur. L'une des autres applications est le traitement hormonal substitutif de la ménopause où certaines études ont montré que près de 80 % des femmes ont une préférence pour les patches transdermiques comportant des œstrogènes comparativement aux autres formes, en particulier orale.

I. Description

Le patch contraceptif a une surface de 20 mm² et délivre quotidiennement une dose de 150 µg de norelgestromine et 20 µg d'éthinylestradiol pendant les 7 jours où il est porté. Chaque patch contient au total 6 mg de norelgestromine et 0,75 µg d'éthinylestradiol. Ce patch est formé d'un système matriciel fin avec 3 couches. Une des couches contient un film flexible de polyester au milieu duquel sont

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

fixés les composants actifs (éthinyloestradiol et norelgestromine). La troisième couche est composée d'un film polyester qui protège le dispositif pendant son stockage et est retiré juste avant l'application.

2. Compliance

La compliance des patientes avec ce patch a été évaluée par plusieurs études multicentriques qui ont comporté plus de 4600 femmes dont plus de 3300 ont reçu le patch. Deux des trois études comparatives ont évalué le patch versus une contraception hormonale combinée classique (4, 15), et la troisième étude n'était pas comparative (29). Ces essais ont permis de montrer que la compliance était significativement augmentée avec les patchs par rapport à la contraception orale, respectivement 88,2 % vs 77,7 % de bonne observance.

3. Efficacité

L'efficacité du patch contraceptif évaluée dans les études cliniques a été bien établie (cf. tableau I). L'index de Pearl est évalué à 0,88. Dans un essai clinique randomisé (4) chez 811 patientes utilisatrices de patchs totalisant 5240 cycles comparées à 605 patientes prenant une pilule œstroprogestative classique et totalisant 4167 cycles, le taux de grossesses est de 1,2 % années-femmes versus 2,18 % années-femmes. L'indice de Pearl est de 0,70 per protocole et de 0,88 en intention de traiter, et donc meilleur que celui d'une pilule triphasique classique (IP = 1,24, IC à 95 % : 0,19-2,33).

L'efficacité plus importante pourrait être liée à la meilleure compliance du groupe utilisateur de patch. En analyse multivariée, le taux de grossesses ne varie pas significativement selon l'âge ou la race ou

*Tableau I. Efficacité contraceptive du patch transdermique
D'après Ziemann et al. (34)*

Étude	Cycles (n)	Grossesses (n)	Index de Pearl (ITT) *	Index de Pearl (pp) **
Smallwood	10 994	6	0,71	0,59
Hedon	5 921	4	0,88	0,66
Audet	5 240	5	1,24	0,99
Total	22 155	15	0,88	0,70

* ITT : intention de traiter
** pp : per protocole

pour les patientes dont le poids est inférieur à 90 kg. Pour les patientes dont le poids dépasse 90 kg et concernant de ce fait environ 3 % de la population étudiée, il y a eu un taux plus important de grossesses (34).

Des études rétrospectives récentes semblent montrer que le poids est responsable d'un taux d'échecs plus important chez les patientes prenant une contraception œstroprogestative classique (16). Du fait de ces constatations, il semble important que les professionnels de santé amenés à traiter de problèmes de contraception prennent en compte ce paramètre dans le choix de la méthode.

Le développement folliculaire et l'incidence d'une ovulation sont significativement plus faibles avec la voie transdermique qu'avec la voie orale (22), sans doute du fait de la diffusion constante de la voie transdermique, plus inhibitrice que la diffusion de type pic/vallée de la pilule.

4. Profil des utilisatrices

Le profil des patientes utilisant ce nouveau type de contraception est variable. Une enquête concernant 200 000 utilisatrices questionnées par téléphone, par mail ou par Internet a permis de montrer que 53 % des femmes étaient mariées et 47 % célibataires (11). Il y a autant de femmes ayant des enfants que de femmes sans. Deux femmes sur trois utilisant des patches avaient au préalable une contraception par œstroprogestatifs oraux. Plus de 60 % de ces femmes utilisaient une autre contraception depuis au moins un an et près de 40 % d'entre elles avaient utilisé une autre méthode de contraception depuis trois ans ou plus. Seules 14 % des femmes utilisant des patches n'avaient pas de moyen de contraception avant d'utiliser ce moyen.

L'acceptabilité est bonne chez l'adolescente. Elle a été testée chez 50 adolescentes de 15 à 18 ans durant 3 mois (24) au terme desquels 87,1 % d'entre elles utilisent correctement Evra®, 77 % ont une opinion positive (« pas besoin d'y penser », « facile à cacher », « facile de s'en souvenir »). Néanmoins, les mentions légales du *Vidal* rappellent que ce dispositif n'a été évalué que dans les tranches d'âge de 18 à 45 ans.

5. Effets indésirables

Selon le RCP européen, le timbre n'a pas une meilleure tolérance sur le plan de l'hémostase ou du métabolisme que la contraception

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

orale (3), ce qui est compréhensible puisqu'il s'agit du même type de molécules utilisées.

Les effets indésirables suivants ont été notés (cf. tableau II) : mastodynies, céphalées, nausées, infections des voies aériennes supérieures, crampes, douleurs abdominales, réaction locale au site d'application ; de fait environ 20 % des utilisatrices de timbres présentent une réaction au point d'application, ennui qui a conduit à 2 % des arrêts de traitement (29).

Tableau II. Effets indésirables du patch contraceptif. D'après Audet et al. (4)

Effets secondaires	Patch %	Contraception orale %	p
Mastodynies	19	6	< 0,001
Céphalées	22	22	0,95
Réaction cutanée	20	NR	NR
Nausées	20	18	0,34
Douleurs abdominales	8	8	0,85
Dysménorrhée	13	10	0,04

Ces effets adverses sont les mêmes que ceux qui sont observés chez les patientes prenant une contraception hormonale combinée, bien que les mastodynies au début du traitement soient plus fréquentes. Globalement, selon la méta-analyse de la *Cochrane Library*, la tolérance semblait un peu moins bonne qu'avec la pilule, les femmes interrompant plus souvent leur traitement avec le motif d'un effet indésirable (OR 2,3 à 2,8 selon l'essai), essentiellement du fait de l'effet sur les mastodynies.

Les études cliniques ont cependant montré que ces effets indésirables diminuaient de façon sensible au-delà du 3^e cycle d'utilisation des patchs (4).

6. Adhésivité du patch

Dans les essais cliniques, il a été montré que le patch avait un très bon pouvoir d'adhérence et que sur plus de 70 000 patchs appliqués, seuls 4,7 % d'entre eux ont dû être changés parce qu'ils s'étaient partiellement ou complètement détachés (4).

Si un détachement partiel ou complet s'observe, le système ne délivre pas suffisamment d'hormones. Cependant, même dans des conditions « extrêmes » de chaleur, d'humidité, de froid ou d'exercice, le patch conserve un bon pouvoir d'adhérence.

7. Utilisation du patch en pratique

Il faut éviter tout contact avec la surface adhésive après que le feuillet protecteur a été retiré. Le patch doit être appliqué sur une peau propre, saine et sèche, et ne pas être appliqué sur une peau irritée ou rasée ni sur les seins.

Les lotions, les crèmes, les poudres ou le maquillage ne doivent pas être appliqués sur la région où le patch doit être appliqué.

Il faut maintenir une pression d'une dizaine de secondes sur le patch pour assurer une adhérence satisfaisante. La patiente doit s'assurer quotidiennement de l'intégrité du patch et de l'absence de détachement partiel ou complet.

Les sites d'application recommandés sont le bas-ventre, la face externe du bras, la partie haute du torse en dehors des seins et la fesse.

En cas de *détachement*, événement relativement peu fréquent, et s'il n'est que partiellement détaché, la patiente peut tenter de le réappliquer au même endroit. S'il n'adhère plus, il faut réutiliser un nouveau patch et maintenir les dates de changement qui étaient prévues. Si le patch a été détaché depuis plus de 24 h ou depuis une durée indéterminée, la patiente n'est plus protégée contre la grossesse et elle doit redémarrer un cycle en appliquant un nouveau patch. Une contraception mécanique doit être associée pendant la première semaine. Elle changera alors de premier jour de changement du patch.

En cas d'*oubli de changement* de patch, celui-ci conserve encore 48 heures après les 7 jours prévus de maintien en place une efficacité contraceptive. Au-delà des 48 heures « supplémentaires », la contraception n'étant plus assurée de façon parfaite, la patiente doit recommencer un nouveau cycle en appliquant un nouveau patch et en changeant le premier jour d'application du patch. Il faut y associer une contraception mécanique la première semaine.

Au total

Vendu chaque mois à près de 20 000 unités, le patch, dont la visibilité rassure plus qu'elle ne gêne, a une efficacité comparable à la pilule mais moins aléatoire car moins exposée aux oublis d'absorption. Son coût moyen de 13 euros/mois est pour certaines un frein alors que d'autres sont séduites par la nouveauté très « tendance ». Toutefois, cela reste une contraception œstroprogestative avec ses contre-indications et ses effets secondaires.

II. L'ANNEAU VAGINAL

La voie vaginale d'administration des hormones est très prometteuse. Elle est actuellement sous-utilisée.

Les anneaux vaginaux à usage contraceptif ont été initialement développés dans les années 1960. À cette époque, la mise au point de ce type de moyen contraceptif se heurtait à des problèmes techniques, en particulier liés au fait que la libération des hormones stéroïdes contenues dans les anneaux ne permettait pas le maintien de taux sériques stables.

Dans les années 1980, un anneau vaginal contenant du lévonorgestrel a été mis au point mais son développement a été arrêté du fait d'un impact négatif sur les lipoprotéines.

La mise sur le marché le 5 avril 2004 d'un anneau vaginal par la société Organon replace au cœur de l'actualité ce type de système qui offre de nombreux avantages.

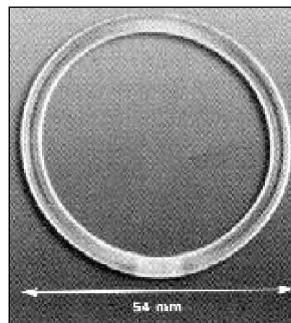
Les points forts de cette technologie sont : l'absorption rapide des hormones stéroïdes au travers de l'épithélium vaginal, la libération constante d'un taux stable de stéroïdes, l'insertion et le retrait de l'anneau vaginal par la patiente elle-même, le maintien en place possible de l'anneau vaginal et l'absence de gêne lors des rapports sexuels (retrait de l'anneau toutefois possible, maximum pendant 2 heures).

I. Les aspects techniques

L'anneau vaginal Nuvaring® est composé d'une matrice en polymère d'éthylène d'acétate de vinyl. Sa taille est de 54 mm et son diamètre de section de 4 mm (cf. fig. 1). Les hormones sont placées dans le centre de l'anneau et sont progressivement libérées dans le vagin et de façon constante. Ces hormones passent alors dans la circulation systémique au travers des nombreux plexus artériels et veineux contenus dans la muqueuse vaginale.

L'un des avantages de cet anneau vaginal est qu'il peut être inséré et retiré par la patiente elle-même. Après la délivrance du

Figure 1. L'anneau vaginal Nuvaring®



produit par la pharmacie, l'anneau doit être utilisé dans les 4 mois et peut être conservé à température ambiante.

Les autres formes de contraception de longue durée telles que les implants ou les stérilets doivent être insérés par des médecins. L'apprentissage de l'utilisation de l'anneau est assez simple. La combinaison d'un œstrogène et d'un progestatif, comme dans les contraceptifs oraux, est considérée comme la méthode hormonale contraceptive optimale.

2. Efficacité contraceptive

L'anneau vaginal est aussi efficace que la contraception œstroprogestative orale, en assurant une inhibition de l'ovulation. Si l'utilisation est satisfaisante, les taux de grossesses se situent entre 1 et 2 % années-femmes (31). Roumen rapporte seulement 6 grossesses survenant dans une population de 1145 femmes traitées avec l'anneau vaginal Nuvaring® (23). Ces grossesses sont probablement liées à une mauvaise compliance des patientes durant le cycle de conception. L'indice de Pearl est de 0,4 à 0,65 (IC à 95 % : 0,08-1,2) dans les études européennes. Il est de 1,3 aux États-Unis, différence qui s'explique par un niveau d'observance différent entre les deux continents.

Le schéma préconisé avec l'anneau vaginal contenant de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol est le port de l'anneau durant trois semaines suivies d'une semaine sans anneau. Lors du premier cycle d'utilisation, l'anneau vaginal est placé entre le 1^{er} et le 5^e jour du cycle et est laissé en place pendant trois semaines. Au terme de ces trois semaines, l'anneau est retiré et l'hémorragie de privation s'en suit. L'anneau suivant est inséré après une semaine d'intervalle libre.

D'autres protocoles ont été étudiés afin d'améliorer le contrôle des cycles et certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'anneau pendant 26 jours avec un intervalle libre de 4 j.

En relais d'une pilule œstroprogestative, il sera inséré au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé. Après l'ablation

d'un implant, il est conseillé de l'utiliser dès le jour de retrait de l'implant et, sous contraception microprogestative, il peut être inséré à tout moment. Après un avortement du 1^{er} trimestre ou une IVG, l'insertion peut

Tableau III. Efficacité contraceptive de l'anneau vaginal

Indice de Pearl (ITT) *	0,6	0,24-1,4	12 109
Indice de Pearl (PP) **	0,4	0,08-1,2	9 880
* ITT : intention de traiter			
** pp : per protocole			

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACTIONS HORMONALES

avoir lieu immédiatement alors qu'après un accouchement on conseillera d'attendre 4 semaines pour l'insertion.

Il est facile avec ce type de produit de retarder les règles : il suffit de mettre un anneau à la suite du précédent sans respecter la semaine habituellement sans anneau. Par contre, il n'est pas recommandé d'utiliser ce protocole au long cours du fait de la survenue fréquente et gênante de saignements.

On peut aussi raccourcir le cycle pour des raisons de calendrier, en retirant prématurément l'anneau, mais on augmente alors le risque de survenue d'absence de règles ou de *spottings*.

Le retour à la fertilité est rapide à l'arrêt, avec en particulier retour de l'ovulation à J 19 après 2 cycles d'utilisation de l'anneau (21).

3. Pharmacocinétique

Plusieurs études cliniques réalisées aux Pays-Bas ont permis de préciser la pharmacocinétique de Nuvaring® (30). 16 patientes traitées avec cet anneau qui délivre 120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'éthinylestradiol par jour durant 3 semaines ont été comparées à des patientes prenant une contraception œstroprogestative orale contenant 150 µg de désogestrel et 30 µg d'éthinylestradiol. Les concentrations moyennes d'étonogestrel et d'éthinylestradiol ont été les suivantes : 1578 et 19,1 pg/ml respectivement la première semaine, 1476 et 18,3 pg/ml la deuxième semaine, 1374 et 17,6 pg/ml la troisième semaine. L'augmentation des taux est rapide après l'insertion de l'anneau et l'on observe une faible décroissance au cours du cycle. Comparativement à une pilule œstroprogestative, le moment où la concentration maximale est obtenue est retardé avec l'anneau par rapport à la pilule classique, et les concentrations maximales sont plus faibles avec l'anneau qu'avec la pilule qui délivre par ailleurs 2 fois plus d'éthinylestradiol.

La dominante de Nuvaring® est donc l'obtention de taux sériques d'hormones constants tout au long des 3 semaines, sans les pics quotidiens observés sous pilule et avec délivrance de doses plus faibles d'hormones qu'avec un contraceptif oral.

4. Profil des saignements

La caractéristique est un excellent contrôle du cycle. Les saignements irréguliers ont concerné, dans l'étude de Roumen, 2,6 à 6,4 % des cycles considérés, ce qui est plus faible que sous pilule (23). Cela

concerne essentiellement des *spottings*. La plupart des patientes avaient des cycles réguliers avec des saignements menstruels durant la période d'intervalle libre d'une durée de 4,7 à 5,3 jours.

5. Sécurité clinique

a. Cytologie cervicale

Des études colposcopiques ont été réalisées dans différents essais cliniques afin de déterminer si l'anneau vaginal avait un impact défavorable sur le col et la cytologie cervicale. Fraser (12) a étudié le vagin de femmes utilisant l'anneau vaginal et a relevé un érythème vaginal dans 4,1 % des cas, associé à des érosions dans 2,5 % des cas. Cependant des constatations similaires ont été faites dans des groupes contrôles chez des patientes sexuellement actives qui utilisent un autre moyen de contraception que l'anneau vaginal (érythème rapporté dans 2,9 % des cas, érosions dans 1,6 % des cas). Roumen rapporte un taux de cytologies cervicales anormales chez 1,8 % des patientes alors qu'il est de 2,8 % dans la population contrôle (23). Ces études suggèrent que l'anneau vaginal n'a pas d'effet délétère sur la cytologie cervicale. Il ne modifie pas par ailleurs l'écosystème vaginal.

b. Effets indésirables, contre-indications

L'anneau vaginal semble bien toléré. Il n'y a pour l'instant pas suffisamment de données concernant le suivi à long terme des patientes utilisant ce type de contraception et il est souhaitable d'étendre à ce type de dispositif les contre-indications appliquées pour les contraceptifs oraux combinés, car c'est une contraception œstroprogestative. De la même façon il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec les inducteurs enzymatiques dont il faut tenir compte, chez les épileptiques en particulier, selon leur traitement. Par contre, l'utilisation d'antimycosiques n'altère pas l'efficacité ni la tolérance de l'anneau.

Tableau IV. Effets indésirables observés chez 2322 femmes traitées par l'anneau vaginal Nuvaring® (10)

Effets indésirables	n	%
Céphalées	135	5,8
Vaginites	130	5,6
Leucorrhées	111	4,8
Problèmes liés à l'anneau	103	4,4
Prise de poids	93	4
Nausées	74	3,2
Irritabilité	64	2,8
Mastodynies	61	2,6
Dysménorrhée	60	2,6
Inconfort vaginal	56	2,4
Acné	46	2

Les effets indésirables sont par ailleurs sensiblement identiques par rapport aux femmes utilisant une contraception orale combinée classique (cf. tableau IV). Globalement chaque effet

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

est rapporté par 5 à 6 % des femmes. Les effets indésirables sont de type nausées, vomissements, céphalées, symptômes gastro-intestinaux. Les leucorrhées sont également fréquentes mais ne sont pas d'origine infectieuse. Ces effets indésirables sont rarement responsables de l'arrêt de cette méthode contraceptive.

L'anneau vaginal ne semble pas modifier de façon significative le lipidogramme, bien que l'on puisse observer une modeste augmentation du taux de cholestérol ou des triglycérides. Il n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme des hydrates de carbone. Son effet sur les paramètres de la coagulation est minime, du même type que celui de la contraception œstroprogestative orale.

6. Acceptabilité, compliance

L'anneau vaginal, parce qu'il ne nécessite qu'un geste mensuel, a démontré une excellente observance.

Original par sa voie d'administration, à première vue surprenante pour les patientes, l'anneau s'avère cependant facile à utiliser, l'insertion et le retrait ne posant pas de problème particulier pour la majorité (> 95 %) des utilisatrices qui sont rassurées de savoir que Nuvaring® est efficace quelle que soit sa position dans le vagin (ce n'est pas une contraception mécanique comme un diaphragme). 83 % des femmes ne signalent aucune gêne occasionnée par la présence de l'anneau, ce qui est logique car les 3/4 supérieurs du vagin où est positionné l'anneau ont une sensibilité tactile faible, comparable à celle de l'utérus ou des ovaires. Lors des rapports sexuels, 7 hommes sur 10 déclarent ne pas ressentir la présence de l'anneau et, parmi les couples qui l'ont senti pendant le rapport, peu d'entre-eux l'ont perçu comme un problème. Au 3^e cycle d'utilisation, le taux de satisfaction globale est élevé (96 %) (10).

L'observance des patientes avec Nuvaring® est satisfaisante (90,8 % des cycles étudiés, selon Roumen).

7. Autres anneaux en développement

Il existe un anneau vaginal contenant de la progestérone, qui est utilisé pour la contraception durant la lactation au Chili et au Pérou. Il est également utilisé dans certains protocoles de fécondation in vitro.

Des anneaux vaginaux contenant de la nestorone (NES), associée ou non à de l'éthinylestradiol, sont en cours de développement, leur efficacité étant a priori prolongée sur une durée d'un an (25, 28).

La nesterone est un progestatif puissant de la classe des 19-norpregnanes, dénué d'effets androgéniques ou estrogéniques et à fort pouvoir anti-ovulatoire.

Les anneaux contenant de la nesterone sont à base d'un copolymère de diméthylsiloxane/vinylméthylsiloxane. Ils ont un diamètre extérieur de 56 mm et une section de 8,8 mm de diamètre. Les stéroïdes contenus dans cet anneau sont diffusés de façon stable et lente pendant un an.

Anneaux diffusant de la nesterone seule

Les anneaux diffusant de la nesterone seule à diverses doses (50, 75 ou 100 µg/j) ont été étudiés chez 180 femmes pendant 6 mois. Celui qui diffuse 100 µg/j de NES a le taux d'inhibition de l'ovulation le plus élevé et le taux le plus faible de saignements irréguliers après 6 mois d'utilisation. Cet anneau s'accompagne d'un taux sérique d'estradiol compris entre 300 et 400 pmol/l (équivalent à celui d'une phase folliculaire précoce d'un cycle normal). Un anneau diffusant 50 µg/j de NES a été étudié chez 50 femmes dans le post-partum avec allaitement (20). Il n'y a pas eu de grossesse durant cette étude qui a duré un an (correspondant à 350 mois d'observation) et 80 % des femmes ont été aménorrhéiques. Le taux de continuation de ce contraceptif fut de 40 % à 12 mois.

Anneaux vaginaux diffusant de la nesterone et de l'éthinylestradiol

Trois anneaux estroprogestatifs diffusant de la NES+EE sont destinés à être mis en place dans le vagin 3 semaines sur 4. Ces anneaux s'accompagnent d'un très bon contrôle du cycle et sont bien tolérés cliniquement.

Au total

Le profil de la patiente « anneau vaginal » est celui d'une femme souhaitant une contraception faiblement dosée, efficace et bien tolérée, d'utilisation simple, ayant eu des problèmes d'observance avec la contraception orale ou qui a une médiocre tolérance digestive avec la pilule. Mais comme pour toute nouveauté, il faut un temps d'explication et de compréhension.

III. LES IMPLANTS CONTRACEPTIFS

Les implants contraceptifs sous-cutanés qui libèrent de faibles taux sériques de progestatifs sont utilisés depuis maintenant plus de 30 ans. Ils sont quasiment aussi efficaces dans la prévention de la grossesse que la stérilisation tubaire et n'ont pas d'effet délétère sur le plan de la santé. Ce sont des moyens acceptables pour bien des couples qui souhaitent une contraception, bien qu'ils soient responsables d'un taux non négligeable de saignements irréguliers.

I. Les différents dispositifs

Le premier implant sous-cutané, Norplant[®], comprenait 6 capsules de silastic contenant du lévonorgestrel. La commercialisation de Norplant[®] a été cependant récemment arrêtée.

Implanon[®] (Organon) est un implant mesurant 40 mm de long et 2 mm de diamètre, composé d'une membrane à base d'éthylène vinyl acétate (EVA) et contenant un noyau avec 68 mg d'étonogestrel (3-céto-désogestrel), métabolite actif du désogestrel. Il a une affinité élevée pour le récepteur à la progestérone et très faible pour les récepteurs aux androgènes. Son index de sélectivité est élevé. Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 25 heures. Il a un impact faible et transitoire sur la SHBG et possède un effet anti-ovulatoire puissant.

2. Pharmacodynamique

Après insertion de l'implant, le pic d'étonogestrel obtenu est en moyenne de 800 pg/ml et est atteint 1 à 13 jours après l'insertion. Les taux circulants d'étonogestrel sont suffisants pour inhiber l'ovulation dès la première journée qui suit l'insertion. L'implant libère en moyenne 67 µg d'étonogestrel par jour avec une décroissance progressive sur les trois ans d'utilisation. Les taux sériques d'étonogestrel sont de 813 pg/ml au 4^e jour pour atteindre 156 pg/ml la troisième année (6, 9).

3. Mécanisme d'action

L'implant permet d'inhiber le pic ovulatoire de LH tout en maintenant la sécrétion de base de LH et de FSH. L'efficacité de ce système est liée à l'inhibition de l'ovulation mais également à l'épaississement du mucus cervical et à l'atrophie endométriale qui est générée. Il persiste cependant des structures folliculaires avec une sécrétion d'estradiol (les taux de 17 β -estradiol circulant sont similaires à ceux observés lors de la phase folliculaire, c'est-à-dire de l'ordre de 200 à 300 picomoles/litre) (9).

4. Efficacité

L'efficacité de l'implant a été évaluée par plusieurs études. Bennink ne rapporte aucune grossesse pour 5629 années-femmes d'utilisation (6). De même, Croxatto et Makarainen ne rapportent aucune grossesse dans leur étude (9). L'indice de Pearl est évalué entre 0,00 à 0,08. Il s'agit aujourd'hui de l'un des moyens de contraception les plus efficaces que nous ayons à notre disposition.

La durée d'efficacité est classiquement de 3 ans, sauf chez les patientes obèses pour lesquelles l'implant n'est considéré comme efficace que pour une durée de 2 ans.

Les rares cas de grossesse observés étaient attribués à des problèmes d'insertion (non mise en place !) dans 77 % des cas, non respect du moment de la pose (après J 5) dans 10 % des cas et probable interaction médicamenteuse dans 7,6 % des cas.

5. Effets secondaires

Dans une étude comparative entre Implanon® et Norplant®, Zheng montre qu'il y a moins de saignements avec Implanon® qu'avec Norplant® mais un taux plus important d'aménorrhées (33). Les saignements sont plus irréguliers avec Implanon® qu'avec Norplant® comme le montre Affandi (2).

Les saignements irréguliers restent le problème le plus fréquent et le plus ennuyeux de cette modalité contraceptive et sont fréquents au début du traitement. Les saignements irréguliers constituent incontestablement un désagrément que certaines patientes jugent inacceptable. Informer de ce risque avant la pose de l'implant paraît donc indis-

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

pensable, sachant que ces saignements irréguliers sont la première cause d'interruption de ce type de contraception.

Le profil de saignements des patientes sous Implanon® est cependant variable, avec environ 25 % de patientes qui vont devenir aménorrhéiques, 30 % de patientes auront des saignements peu fréquents, 5 % de patientes des saignement fréquents et 15 % de patientes des saignements prolongés. 25 % des patientes auront des cycles réguliers (26).

Le traitement des saignements fréquents ou irréguliers sous implant, liés à des modifications endométriales, peut fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens tel que l'acide méfénamique (Ponstyl®) avec lequel une étude randomisée en double aveugle contre placebo est en cours de réalisation.

L'un des effets indésirables notés par ailleurs est l'existence d'une prise de poids qui, dans l'étude de Croxatto (9) en 2000, en évalue la fréquence à une patiente sur 5 avec une augmentation de plus de 10 % de l'index de masse corporelle. Dans d'autres études, la prise de poids est similaire (26, 32). Cet effet peut aussi être responsable d'un changement de modalité contraceptive

Une activité folliculaire peut persister malgré l'inhibition de l'ovulation, des kystes fonctionnels peuvent se développer, en particulier chez les patientes présentant une dystrophie ovarienne où ce mode de contraception n'est pas recommandé.

Il n'y a pas d'effet délétère sur la masse osseuse du fait d'une sécrétion résiduelle d'estradiol et cet implant peut, dans ces conditions, être prescrit aux jeunes femmes n'ayant pas encore atteint leur pic de minéralisation osseuse.

Les autres effets indésirables notés sont rapportés dans le tableau V.

La tolérance des patientes vis-à-vis des effets indésirables de cet implant dépend pour beaucoup de leur origine géographique et donc des « habitudes » culturelles.

*Tableau V. Effets indésirables d'Implanon®
D'après Urbancsek (32)*

Effets indésirables	Fréquence
Acné	15 %
Mastodynies	9,1 %
Céphalées	8,5 %
Prise de poids	6,4 %
Douleurs abdominales	4,3 %
Vertiges	2,9 %
Troubles de la libido	2,9 %
Douleurs d'insertion	2,6 %
Instabilité émotionnelle	2,5 %
Nausées	2 %

6. Les contre-indications

La tolérance métabolique d'Implanon® est satisfaisante, cet implant n'ayant pas d'effet notable sur l'hémostase, les lipides ou la fonction hépatique. On note une insulino-résistance modérée et inconstante sans modification de la glycémie.

Les contre-indications sont celles des traitements progestatifs ou de la contraception progestative. Par ailleurs, les femmes connues pour des troubles du cycle, des difficultés avec leur poids, des problèmes d'acné ou de pilosité, de fréquentes céphalées ou encore une tendance dépressive ne sont pas de bonnes utilisatrices potentielles d'implant. Les adolescentes, plus promptes à interrompre une méthode au moindre ennui, ne sont pas les meilleures candidates à ce mode de contraception, par ailleurs conseillé entre 20 et 40 ans.

7. Insertion, en pratique

L'insertion de l'implant est réalisée au niveau du bras non dominant, à 6 cm du pli du coude, au niveau du sillon bicipito-tricipital. L'anesthésie locale peut être assurée par un patch anesthésique ou une injection sous-cutanée. L'insertion se fait à l'aide d'un applicateur, par une technique de retrait de l'inserteur (et non une technique d'injection) et doit être impérativement sous-cutanée, tangentielle au plan cutané (il faut assurer une insertion superficielle et éviter une insertion profonde qui compliquerait singulièrement la procédure de retrait). Mascarhenas a montré que l'insertion ne prenait pas plus de 1 mn 10 sec (19).

Le moment de l'insertion doit être choisi de façon optimale, pour garantir l'efficacité dès l'insertion. Pour une femme sous contraception hormonale, l'insertion se fera de J 1 à J 5 du cycle. Pour les femmes sous contraception œstroprogestative, l'insertion se fait le jour suivant le dernier comprimé actif ou au plus tard le 8^e jour. Pour les femmes sous contraception progestative orale, l'implant sera inséré à l'arrêt de la contraception. Pour les femmes sous contraception progestative injectable, l'insertion se fera à la date de l'injection suivante. L'insertion dans le post-partum peut se faire de J 21 à J 28.

La réversibilité de ce moyen contraceptif est rapide et se fait dans les semaines qui suivent l'ablation de l'implant.

8. Retrait de l'implant

Le retrait est simple et rapide dans la majorité des cas ; il se fait par une courte incision (2 à 3 mm) après anesthésie locale ; il prend environ 2 mn (19). Il peut être éventuellement suivi d'une nouvelle insertion d'implant.

Les centres nationaux de pharmacovigilance indiquent que les cas notifiés de suspicion de migration ou de problèmes de retrait ou de pose surviennent avec une fréquence de l'ordre de 1 cas pour 10 000 pour chaque type d'événement et que dans les PSUR (*Product Summary Update Report*) l'incidence mentionnée est de 0,047 % (ANAES (3)).

Le retrait de l'implant ne doit jamais s'effectuer en urgence. Il faut être certain de la localisation avant de commencer le retrait, ce qui ne pose la plupart du temps aucun problème particulier. En cas de difficultés à la localisation de l'implant qui n'est pas ou plus palpé, c'est l'échographie qui permettra la plupart du temps un repérage précis (en utilisant si possible une sonde à haute fréquence et en repérant l'image indirecte du cône d'ombre en coupe transversale). L'implant n'étant pas radio-opaque, la radiographie n'a aucun intérêt. L'IRM est un complément d'examen quelquefois utile, mais l'échographie réalisée par un clinicien expérimenté suffit dans la grande majorité des cas. Si malgré tout la localisation de l'implant échoue par ces méthodes, il reste possible de pratiquer un dosage sérique de l'étonogestrel pour être certain de sa présence (ou de son absence) (7).

Au total

Les qualités premières de l'implant sont l'absence de risque d'inobservance tant que l'implant est en place et une efficacité proche de celle de la stérilisation.

Il peut être proposé en première intention pour ces avantages ou plus souvent en seconde intention du fait d'une contre-indication à la pilule, ou après une IVG conséquence d'une inobservance contraceptive.

Dans tous les cas, il reste à apprécier l'acceptabilité potentielle des possibles saignements ou de l'aménorrhée, ce qui nécessite de longues et patientes explications (*counselling*).

La satisfaction globale des patientes sous Implanon® reste cependant importante (83 %) (26).

IV. CONTRACEPTION INJECTABLE

Il s'agit d'une contraception injectable mensuelle contenant 25 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) et 5 mg de cypionate d'estradiol (E_2C), commercialisée sous le nom de Lunelle[®], mais qui n'est pas encore disponible en France. Cette contraception permet, par le biais d'une injection mensuelle, une contraception efficace ayant un profil de tolérance comparable à la contraception orale combinée.

1. Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Comme d'autres contraceptions utilisant des stéroïdes sexuels (excepté le dispositif intra-utérin libérant un progestatif), cette combinaison est efficace sur le plan contraceptif essentiellement par inhibition de l'ovulation.

Lorsque l'on s'intéresse au dosage de l'acétate de médroxyprogestérone, celui-ci est détecté 24 heures après l'injection et devient indétectable approximativement 60 jours après la dernière injection. Les taux d'estradiol (pic) observés 3 à 4 jours après l'injection sont similaires au taux observé en phase pré-ovulatoire chez les femmes ayant une ovulation normale. Ces taux d'estradiol sont maintenus pendant au moins deux semaines puis décroissent rapidement jusqu'à un niveau de base (1). L'augmentation rapide du taux d'estradiol après l'injection et son retour rapide à un niveau de base après deux semaines expliquent les épisodes de saignements menstruels réguliers observés chez les patientes utilisant ce type de contraception, 12 à 20 jours après l'injection initiale chez la plupart des patientes.

2. Efficacité contraceptive

Cette association contraceptive n'est pas nouvelle. Le premier essai clinique a été rapporté par Coutinho en 1968 (8). Les essais multicentriques entrepris par l'OMS ont montré que cette association (MPA/ E_2C) était aussi efficace que le stérilet à la progestérone, que la contraception œstroprogestative classique et que le stérilet au cuivre. Dans un essai de phase III réalisé aux États-Unis, cette contraception mensuelle a été comparée à une pilule triphasique minidosée et évaluée sur une période de 60 mois : aucune grossesse n'a été rapportée

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

pour les 8920 femmes sous Lunelle® comparée à deux grossesses dans le groupe de 3952 femmes sous contraception orale combinée (18). Au total, seules 5 grossesses ont été rapportées pour 44 000 femmes-années sous MPA/E₂C en injection mensuelle (14).

Le retour à une fertilité est rapide à l'arrêt (5).

3. Profil de tolérance

Comme avec d'autres contraceptions hormonales systémiques, des changements dans le profil de saignements de ces patientes peuvent être observés. Les perturbations concernent essentiellement les trois premiers cycles, et près de deux tiers des femmes rapportent des saignements réguliers et acceptables après 6 mois d'utilisation. Les cycles sont plutôt réguliers, de 28 jours, avec une période de saignements de 5 à 6 jours. Dans les essais réalisés aux États-Unis, seules 1 % des femmes sous contraception injectable présentent une aménorrhée après le 1^{er} mois, et 4 % après 60 semaines d'utilisation (13). Ce profil de saignements diffère fondamentalement de l'aménorrhée que présentent les patientes utilisant une contraception progestative injectable (type Depoprovera®).

Aucune différence significative n'a été relevée dans les essais en ce qui concerne la pression artérielle, la cytologie cervicale, et il n'a pas été relevé d'anomalie mammaire ou pelvienne. Le développement folliculaire des patientes sous Lunelle® n'excède pas 20 mm (17).

Le métabolisme glucidique ne semble pas perturbé et les tests biologiques hépatiques et rénaux ne sont pas modifiés par rapport à une contraception orale combinée utilisant de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol dans une préparation triphasique. Les taux d'hémoglobine mesurés dans les deux groupes étaient par ailleurs similaires démontrant le même profil de saignements dans les deux groupes. Aucun effet secondaire grave (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) n'a été observé sur un essai qui a duré 60 semaines (18).

Le recul dont l'on dispose avec Lunelle® ne permet cependant pas de formuler des conclusions définitives et des études de suivi à long terme sont nécessaires pour en évaluer la tolérance et étendre les bénéfices non contraceptifs de la contraception orale combinée classique à cette contraception injectable mensuelle. Le profil de tolérance paraît cependant comparable à celui d'une pilule œstroprogestative classique.

4. Acceptabilité

L'acceptabilité et le degré de satisfaction de cette méthode contraceptive semblent très importants. 84 % des femmes utilisant ce moyen de contraception sont satisfaites et 87 % d'entre elles n'évoquent aucune difficulté particulière à la nécessité de cette injection mensuelle. 90 % des patientes sous ce moyen de contraception le recommanderaient à une amie (27). Dans l'étude d'Eilers et Swanson, 84 % des patientes sous Lunelle® sont satisfaites ou très satisfaites, contre 72 % des patientes sous contraception orale.

Ces constatations mettent en exergue l'importance du *counseling* en matière de contraception et la nécessité de mettre à disposition des patientes un large choix de méthodes contraceptives.

5. Administration

Lunelle® est disponible sous la forme d'une suspension aqueuse de micro-cristaux. Le dispositif peut être conservé à température ambiante et doit être vigoureusement secoué avant d'être aspiré dans la seringue. Il s'agit d'une injection intra-musculaire faite avec une aiguille dont le diamètre doit excéder 23 gauge. La taille de l'aiguille est importante car il faut assurer une injection dans le muscle et respecter l'intégrité des micro-cristaux.

Tableau VI. Schéma d'administration de Lunelle®. D'après Kaunitz (18)

Injection IM profonde 0,5 ml Deltoïde ou muscle grand fessier Première injection : 5 premiers jours du cycle Injection répétée tous les 28 j (max. 33 j)

Lunelle® doit être injectée par voie IM tous les 28 jours ou une fois par mois, avec un délai maximal de 5 jours (c'est-à-dire que les injections doivent se répéter tous les 28 à 33 jours) (cf. tableau VI). Les femmes qui reçoivent l'injection tous les 28 à

30 jours ont plus de chance d'avoir des saignements réguliers, cycliques. Chez les patientes où ce traitement est instauré, l'injection doit être réalisée dans les 5 premiers jours qui suivent le début des règles.

6. Contre-indications

Lunelle® est une association contraceptive œstroprogestative. Il convient de respecter les contre-indications de la classe des œstropro-

PATCHS, ANNEAUX, IMPLANTS... : LES NOUVELLES CONTRACEPTIONS HORMONALES

gestatifs, même si Lunelle® semble avoir un impact très modeste au niveau des paramètres de la coagulation (18).

Il est logique, dans ces conditions, de proposer cette contraception aux femmes qui seraient candidates à une pilule œstroprogestative classique et ne souhaiteraient pas une prise journalière. Elle pourrait également s'avérer pertinente en cas de « contexte social particulier » et en post-partum chez celles ayant peu de capacité à intégrer un suivi contraceptif journalier (anciennes indications du Depoprovera®).

Au total

Il s'agit donc d'une contraception efficace et sûre, dont les effets secondaires et le profil de tolérance sont similaires aux œstroprogestatifs minidosés classiques. L'avantage est celui d'une injection mensuelle unique. Un procédé d'auto-injection par les patientes est en cours de développement.

CONCLUSION

L'arrivée sur le marché de nouvelles méthodes de contraception, en particulier hormonales non orales, correspond à une attente des femmes.

Elles ont toutes leur cinétique propre mais partagent un concept de libération régulière avec pénétration dans l'organisme qui ne commence pas par un premier passage hépatique.

Elles n'ont pas révolutionné la tolérance, qui garde des imperfections, mais elles contribuent à améliorer l'observance et à minorer le risque d'oubli, ce qui peut être un pas vers la diminution des grossesses non désirées et des IVG.

Résumé

Originales par leur mode d'administration, les nouvelles contraceptions hormonales répondent, par une simplification du schéma contraceptif, à une vraie nécessité d'améliorer l'observance en espérant ainsi diminuer le nombre de grossesses non désirées, encore trop fréquentes.

La voie transdermique est maintenant disponible en contraception sous la forme d'un patch œstroprogestatif dont la visibilité rassure plus qu'elle ne gêne, et qui a une efficacité comparable à la pilule mais moins aléatoire car moins exposée aux oublis d'absorption.

L'anneau vaginal contraceptif, inaugurant une nouvelle voie d'administration prometteuse, est facile à utiliser parce qu'il ne nécessite qu'un geste mensuel. Il a démontré une excellente observance et un très bon contrôle du cycle grâce à l'obtention de taux sériques constants d'œstrogènes et de progestatifs.

L'implant progestatif, remarquable par son efficacité proche de celle de la stérilisation et qui a une durée prolongée d'utilisation, peut néanmoins poser des problèmes de tolérance du fait d'un taux non négligeable d'effets indésirables. L'acceptabilité peut cependant être améliorée par une information préalable adéquate.

D'autres formes de contraception hormonale, injectable en particulier, viendront à l'avenir enrichir notre arsenal thérapeutique.

La tolérance de ces nouvelles méthodes contraceptives garde des imperfections mais leur développement correspond à une véritable attente des femmes.

Bibliographie

1. Aedo AR, Landgren BM, Johannisson E, Diczfaluzi E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. *Contraception* 1985; 31: 453-69.
2. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58 (suppl 6): 99S-107S.
3. ANAES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. 2004, p. 64-71.
4. Audet M, Moreau M, Koltun W, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC et al for the Ortho Evra / Evra 004 study group. Evaluation of contraception efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 2001; 285: 2347-54.
5. Bahamondes L, Lavin P, Ojeda G, Petta C, Diaz J, Maradiegue E et al. Return to fertility after discontinuation of a once-a-month injectable contraception Cyclofem. *Contraception* 1997; 55: 307-10.
6. Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (suppl 2): 12-20.
7. Bretelle F, Agostini A, Blanc B. Implanon. Le bilan à 3 ans. Le problème du retrait. *Journées marseillaises d'obstétrique et de gynécologie médicale*. 22-24.09.2004.
8. Coutinho EM, de Souza JC. Contraception control by monthly injections of medroxyprogesterone and a long-acting estrogen. *J Reprod Fertil* 1968; 15: 209-14.
9. Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon: an overview of the data. *Contraception* 1998; 58: 91S.
10. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability with combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 3: 585-93.
11. Dominguez L, Woodward J. The patch – a method that is going to stick around: the transdermal contraceptive system – one year in review. *Womens Health Care* 2003; 2: 8-16.
12. Fraser IS, Lacarra M, Mishell DR, Alvarez F, Brache V, Lahteenmaki P et al. Vaginal epithelial surface appearances in women using vaginal rings for contraception. *Contraception* 2000; 61: 131-8.
13. Garceau RJ, Wajszczuk CJ, Kaunitz AM. Lunelle study group. Bleeding patterns of women using Lunelle monthly contraceptive injection compared with those of women using Ortho-novum 7/7/7 or other oral contraceptives. *Contraception* 2000; 62: 289-95.
14. Hall PE. New once-a-month injectable contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 62 (suppl): S43-56.
15. Hedon B, Helmerhorst FM, Cronje HS et al. Comparison of efficacy, cycle control, compliance and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70 (suppl 1): 78.
16. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 820-7.
17. Jain JK, Ota F, Mishell DR. Comparison of ovarian follicular activity during treatment with a monthly injectable contraceptive and a low dose oral contraceptive. *Contraception* 2000; 61: 195-8.
18. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA, the Lunelle study group. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection and Ortho-novum 7/7/7 oral contraceptive. *Contraception*, 1999; 60: 179-87.
19. Mascarchenas L. Insertion and removal of Implanon. *Contraception* 1998; 58: 85S.
20. Massai R, Diaz S, Jackanicz T, Croxatto HB. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 2000; 65: 703-707.
21. Mulders MD, Dieben TO, Coeling Benninck HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 2002; 17: 25-31.
22. Pierson RA, Archer DF, Moreau M et al. Ortho-Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after intentional dosing error. *Fertil Steril* 2003; 80: 34-42.
23. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469-75.
24. Rubinstein M, Halpern-Felsher B, Irwin C. An evaluation of the use of the transdermal

GRAESSLIN & COLL

- patch in adolescents. *J Adolescent Health* 2004; 34: 395-401.
25. Serfaty D. Nouveaux anneaux vaginaux contraceptifs à la nesterone. *Journal faxé du gynécologue*, 23.09.2004.
26. Sergeant F, Clamageran C, Bastard AM, Verspyck E, Marpeau L. Acceptabilité de l'implant contraceptif à l'étonogestrel (Implanon®). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33: 407-415.
27. Shulman LP, Oleen-Burkey M, Willke RJ. Patient acceptability and satisfaction with Lunelle monthly contraceptive injection. *Contraception* 1999; 60: 215-22.
28. Sitruk-Ware R, Small M, Kumar N et al. Nestorone: clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* 2003; 68: 907-913.
29. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW for the Ortho Evra / Evra 002 study group. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 799-805.
30. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 233-42.
31. Titia M, Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001; 75: 865-70.
32. Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* 1998; 58: 109S-115S.
33. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single rod (Implanon) and a six capsule (Norplant) hormone contraceptive implant. *Contraception* 1999; 60: 1-8.
34. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra / Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 suppl 2): S13-8.