



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

CHOIX D'UN CONTRACEPTIF HORMONAL COMBINE (CHC) ORAL

**RECOMMANDATION DE BONNE
PRATIQUE MÉDICALE**

2 0 2 3

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | 3 |
| 1. OBJECTIF | 5 |
| 2. PÉRIMÈTRE | 5 |
| 3. MÉTHODOLOGIE | 6 |
| 4. RAPPELS GÉNÉRAUX CONCERNANT LE CHOIX D'UN MOYEN CONTRACEPTIF..... | 7 |
| 5. RAPPELS CONCERNANT LES CHC ORAUX ^{[1][2][3][4][5][7]} | 10 |
| 6. DIFFÉRENCES CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVES..... | 11 |
| 6.1 Indications | 11 |
| 6.2 Risques, effets indésirables et contre-indications..... | 12 |
| 6.3 Contraception hormonale combinée et risque thrombotique artériel ^{[11][14]} | 13 |
| 6.4 Contraception hormonale combinée et risque thromboembolique veineux..... | 14 |
| 7. RÉFÉRENCES..... | 20 |
| 8. GROUPE DE TRAVAIL..... | 25 |
| 9. ANNEXE : | 26 |
| Tableau des CHC disponibles au Luxembourg (situation au 1er janvier 2023) | 26 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|-------|--|
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| CESAS | Centre national de référence pour la promotion de la santé affective et sexuelle |
| CHC | Contraceptif hormonal combiné |
| CNGOF | Collège national de gynécologues et obstétriciens français |
| COEP | Contraceptif oral oestroprogestatif |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| DIU | Dispositif intra-utérin |
| EE | éthinyloestradiol |
| EMA | European Medicines Agency |
| ETEA | Événements thromboemboliques artériels |
| ETEV | Événements thromboemboliques veineux |
| GT | Groupe de travail |
| HAS | Haute Autorité de Santé (France) |
| IST | Infections sexuellement transmissibles |
| MICI | Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin |
| OEGGG | Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| SGGG | Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| UKMEC | United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use |

Messages-clés

- Toute patiente désirant une contraception doit recevoir des informations claires et exhaustives dans le cadre d'une consultation structurée aboutissant à une prescription personnalisée, tenant compte de ses préférences et caractéristiques individuelles. Les explications concernent notamment l'efficacité, les risques et effets indésirables, les modalités pratiques et le coût des différentes méthodes. *Recommandation forte, consensus d'experts*
- **Les préservatifs sont les seuls moyens contraceptifs qui protègent contre les infections sexuellement transmissibles (IST)**
- Après instauration de la contraception, un suivi régulier sera mis en place, avec des consultations de contrôle à des intervalles adaptés aux caractéristiques de la patiente et à la méthode contraceptive choisie. En effet, le risque d'un événement thrombotique artériel ou veineux peut varier au cours de la vie, notamment au-dessus de 35 ans, ce qui doit amener à réévaluer régulièrement la méthode contraceptive utilisée. *Recommandation forte, consensus d'experts*
- Les contraceptifs hormonaux combinés oraux constituent une option thérapeutique parmi de nombreuses autres. Il s'agit de contraceptifs efficaces et, dans la plupart des cas, suffisamment bien tolérés. *Niveau de preuve élevé*
- En l'absence de différences au niveau des indications thérapeutiques et des efficacités des différentes générations de CHC oraux, leurs rapports bénéfices-risques des CHC se distinguent surtout au niveau des risques et de la fréquence de certains effets indésirables. *Niveau de preuve intermédiaire.*
- Au vu des contre-indications et des risques associés aux CHC, il y a lieu de réaliser un bilan pré-thérapeutique minutieux, avec un interrogatoire et un examen clinique complet, un bilan glucidolipidique et un frottis cervicovaginal. *Recommandation forte*
- La prise de CHC oraux expose à un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux et/ou artériels. Le risque absolu reste cependant très faible et, globalement, les bénéfices des CHC oraux l'emportent sur les risques. *Niveau de preuve élevé, recommandation forte*
- Avant toute prescription de CHC, il y a lieu de rechercher les facteurs de risque cardiovasculaires de la patiente ainsi que les antécédents familiaux d'ETEV au moyen d'un examen clinique et d'un interrogatoire détaillé, en s'aidant des outils de prescription prévus par les autorisations de mise sur le marché, tel que la « Check-liste pour les prescripteurs » (cf. Annexe B). *Recommandation forte*
- La présence d'un facteur de risque thrombo-embolique majeur doit amener à ne pas instaurer ou à arrêter les CHC : antécédent personnel de thrombo-embolie, thrombophilie, diabète avec complications vasculaires, pression artérielle très élevée, intervention chirurgicale majeure ou période d'immobilisation prolongée prévue, des antécédents de migraine avec aura ou hyperlipidémie importante. *Recommandation forte*

- Pour d'autres facteurs de risques, la prudence est de mise et la pertinence de l'utilisation des CHC est à discuter avec la patiente : IMC > 30 kg/m², âge > 35 ans, tabagisme, PA élevée, antécédents de maladies thromboemboliques chez un parent proche, troubles cardiovasculaires, diabète, migraines, accouchement récent, immobilisation prolongée, comorbidités ou médicaments augmentant le risque thrombotique etc. La présence simultanée d'au moins deux de ces facteurs de risque constitue une contre-indication à leur utilisation. Ainsi p.ex., les CHC ne doivent pas être utilisés chez les fumeuses âgées de 35 ans ou plus. *Recommandation forte*
- Il est logique de prescrire et d'utiliser préférentiellement les CHC oraux présentant le risque thromboembolique le plus faible. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte.*

Il s'agit des produits suivants :

- Les CHC de deuxième génération, contenant de l'éthinylestradiol à la dose de 20 ou 30mcg et du lévonorgestrel, hormis les produits à cycle continu. Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte
- Un autre CHC présentant un risque thromboembolique semblable à celui des CHC de 2e génération :
 - Les CHC à base d'éthinylestradiol et de norgestimate ou de noréthistérone, (actuellement aucun produit disponible au Luxembourg),
 - Les associations estradiol/diénogest ou estradiol/nomégestrol.

Niveau de preuve faible à intermédiaire, recommandation faible

1. OBJECTIF

Le présent document a été élaborée par le groupe de travail « Santé de la femme » du Conseil scientifique du domaine de la santé suite à une demande de Mme la Ministre de la Santé dans le cadre du programme de médecine préventive d'accès universel aux contraceptifs, entré en vigueur en date du 1er avril 2023. L'objectif est de mettre à disposition du corps médical une recommandation de bonne pratique pour la prescription des contraceptifs hormonaux combinés oraux (CHC), appelés également contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) et d'établir, dans la mesure du possible, un ordre de préférence entre le différents CHC oraux disponibles au Luxembourg, en fonction de leur rapports bénéfice-risques respectifs.

2. PÉRIMÈTRE

Etant donné que la saisine ne concerne que les contraceptifs oraux estroprogestatifs, le présent document n'abordera pas de façon détaillée la contraception en général ni les autres types de contraceptifs (estroprogestatifs transdermiques ou vaginaux, progestatifs oraux ou parentéraux, implants, DIU, contraceptifs d'urgence, contraceptifs barrière...). Néanmoins, pour situer le sujet des CHC dans le contexte plus large du choix du moyen

contraceptif le plus approprié, un certain nombre de généralités concernant la bonne pratique contraceptive sont rappelées. D'autre part, les sources d'informations complémentaires les plus pertinentes sont présentées.

3. MÉTHODOLOGIE

Conformément à la méthodologie du Conseil scientifique, le groupe de travail a recherché des recommandations de bonne pratique et des avis d'instances internationales ou étrangères reconnues, pouvant éventuellement être adaptées au contexte luxembourgeois. Si nécessaire et utile, d'autres sources de bonne qualité méthodologique, telles que des revues systématiques d'études observationnelles, sont citées.

La recherche a été réalisée majoritairement dans la base de données PubMed et à partir de l'outil de référence clinique DynaMed^[1]. D'autre part, plusieurs ouvrages de référence pharmacologiques^{[2][3][4][5]} ont été mis à contribution.

Les recommandations de bonne pratique identifiées comme étant les plus pertinentes pour le présent document et pour la pratique clinique sont les suivantes :

- Généralités concernant le choix du moyen contraceptif
 - Organisation mondiale de santé: WHO & Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health: Family Planning. A Global Handbook for Providers (2022 update)^[6]
 - Haute Autorité de Santé (HAS, France) :
 - Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). Recommandation de bonne pratique (2013, mise à jour 2019)^[7]

A côté de cette recommandation générale, l'HAS a publié des recommandations spécifiques à d'autres personnes et situations cliniques sur sa page internet dédiée à la contraception¹ :

 - Contraception d'urgence
 - Contraception chez les patientes transplantées
 - Contraception chez la femme en post-partum
 - Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire
 - Contraception : prescriptions et conseils aux femmes
 - Contraception chez la femme après une IVG
 - Contraception chez l'homme
- Collège national de gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) :
 - Recommandations de pratique clinique pour la contraception (2019, texte en anglais)^[8]
 - Contraception (texte court) (2018)^[9]
 - Contraception hormonale en pratique hors dispositifs intra-utérins (2018)^[10]
- S3 Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. DGGG/OEGGG/SGGG (Allemagne, Autriche & Suisse 2020)^[11]

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3261764/fr/contraception

- UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC). Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) (Royaume-Uni 2016, amended September 2019) ^[12]
- U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use (U.S. SPR). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Etats-Unis 2016) ^[13]
- Recommandations relatives au CHC et/ou risque thromboemboliques associé aux CHC :
 - CNGOF : Contraception hormonale et risque vasculaire (France 2018) ^[14] ;
 - Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) Guideline: Combined Hormonal Contraception (Royaume-Uni 2019) ^[15]
 - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism (Etats-Unis 2016) ^[16]

4. RAPPELS GÉNÉRAUX CONCERNANT LE CHOIX D'UN MOYEN CONTRACEPTIF

Les moyens de contraception suivants sont actuellement disponibles :

- Contraception hormonale:
 - Contraceptifs oraux combinés (CHC)
 - CHC oraux (« pilule contraceptive »)
 - Système de diffusion vaginal (« anneau vaginal »)
 - Dispositif transdermique (« Patch »)
 - Progestatifs à usage contraceptif
 - Progestatifs oraux (« minipilule »)
 - Progestatifs sous-cutanés ou intramusculaires trimestriels (« piqûre contraceptive »)
 - Implants
 - Dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel (« stérilet hormonal »)
 - Contraceptifs hormonaux d'urgence (comprimés oraux à base de lévonorgestrel ou d'ulipristal)
- Contraceptifs non hormonaux
 - DIU au cuivre (utilisables également comme contraceptifs d'urgence)
 - Contraceptifs barrière : Préservatif masculin ou féminin, diaphragme, cape cervicale
 - Spermicides vaginaux (ovules, gel, crème, mousse) habituellement combinés avec un diaphragme, une cape cervicale ou un préservatif.

- Contraception par voie chirurgicale : stérilisation masculine (vasectomie) ou féminine (ligature tubaire).
- Contraception par méthodes dites « naturelles »

Les avantages et inconvénients et les critères de choix des différentes méthodes sont détaillées dans les recommandations de bonne pratique citées ci-dessus. Les reprendre ici dépasserait le cadre des travaux du GT. Néanmoins, les membres du GT jugent utile de rappeler quelques généralités et messages-clés pour lesquels il existe un large consensus à travers les différentes recommandations en vigueur ^{[7] [6] [5] [17] [8] [12] [11]} :

- Le choix de la méthode contraceptive se fait en concertation et de commun accord avec la personne demandeuse, après une information minutieuse adaptée. De nombreux facteurs doivent être considérés dans le processus décisionnel, notamment:
 - Les préférences personnelles de la personne
 - Son âge et son projet de vie actuel
 - Son état de santé (comorbidités) et ses facteurs de risque personnels
 - Ses traitements concomitants
 - La compréhension des impératifs de la méthode contraceptive (schémas de prise, techniques d'utilisation etc).
 - La probabilité d'adhérence au traitement
 - La situation socio-économique
 - Etc.

La consultation de contraception doit être structurée et aboutir à une prescription personnalisée. Le recours à des supports didactiques est souvent utile. De tels outils sont mis publiés notamment sur le site internet de l'HAS2. *Recommandation forte*

Remarque : Une personne en quête d'informations objectives sur les moyens contraceptifs, dans un langage adapté au grand public, peut être orientée vers le site internet macontraception.lu, disponible en quatre langues (français, allemand, anglais et portugais) ou se voir remettre la brochure correspondante³.

Les patient-e-s doivent recevoir toutes les informations utiles à une utilisation adéquate du contraceptif choisi, aux risques associés, à la gestion des effets indésirables etc. Un accent particulier doit être mis sur les circonstances susceptibles de diminuer l'efficacité contraceptive, telles que les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements...), la prise de certains médicaments (antiépileptiques, antirétroviraux...), les erreurs de manipulation et oublis de prise et les réflexes à adopter dans de tels cas. *Recommandation forte*

Les professionnels de santé concernés doivent être disponibles pour répondre aux questions éventuelles (immédiates ou ultérieures). *Recommandation forte*

- L'efficacité⁴ (mesurée par l'indice de Pearl) dépend du type de contraceptif et de l'adhérence de la personne qui l'utilise. Les méthodes réversibles les plus efficaces

² https://www.has-sante.fr/jcms/c_1764020/fr/choisir-sa-contraception-avec-un-professionnel-de-sante

³ Projet Mengverhuetung.lu du CESAS et du Planning familial, en collaboration avec les hôpitaux luxembourgeois, l'ALEM, l'Association luxembourgeoise des sages-femmes et la Société luxembourgeoise de gynécologie et d'obstétrique. Les professionnels de santé peuvent commander les brochures auprès du CESAS.

⁴ Indice de Pearl : Nombre de grossesses non volontaires pour 100 femmes au cours d'une année d'utilisation

sont les méthodes à longue durée d'action, c'est-à-dire nécessitant moins d'une administration par mois: DIU au cuivre ou hormonal, implant et piqûre contraceptive (cf. tableau ci-dessous).

Efficacité des moyens contraceptifs selon l'OMS ^[6]

| Moyen utilisé | Efficacité maximale ⁵ | Efficacité en pratique |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Implant | 0.1 | 0.1 |
| Vasectomie | 0.1 | 0.15 |
| Ligature tubaire | 0.5 | 0.5 |
| DIU au lévonorgestrel | 0.5 | 0.7 |
| DIU au cuivre | 0.6 | 0.8 |
| Piqûre progestative trimestrielle | 0.2 | 4 |
| CHC (pilule, anneau, patch) | 0.3 | 7 |
| Minipilule progestative | 0.3 | 7 |
| Préservatif masculin | 2 | 13 |
| Diaphragme + spermicide | 16 | 17 |
| Préservatif féminin | 5 | 21 |
| Spermicide | 16 | 21 |
| Cape cervicale | 26 ⁶ ; 9 ⁷ | 32 ³ ; 16 ⁴ |
| Méthodes "naturelles" | 0.4 à 5 | 12 à 23 |
| Absence de moyen | 85 | 85 |

Commentaires :

- En général, ce sont les moyens contraceptifs à longue durée d'action (implants, DIU, piqûre) les plus efficaces. Ils sont à privilégier notamment chez les personnes chez qui une mauvaise adhérence au traitement est établie ou probable. *Recommandation forte*
- En ce qui concerne les méthodes basées sur la connaissance de la fertilité ou méthodes « naturelles », les données cliniques sont limitées. Les personnes ayant recours à ces méthodes doivent être informées qu'elles sont moins fiables que les traitements hormonaux et les DIU. Elles ne devraient donc jamais être utilisées seules, mais associées à une méthode barrière. *Recommandation forte*
- Les spermicides ne devraient jamais être utilisés seuls, mais uniquement en combinaison avec une méthode barrière. *Recommandation forte*
- **Les préservatifs sont les seuls moyens contraceptifs qui protègent également contre les infections sexuellement transmissibles (IST).**
- Un suivi médical régulier est recommandé pour vérifier l'adéquation et la tolérance de la méthode initialement choisie. La méthode est à adapter continuellement à l'évolution de l'état de santé de la personne, à ses préférences, les étapes de sa vie etc. *Recommandation forte*

⁵ en cas d'utilisation correcte et d'adhérence parfaite

⁶ Femmes ayant accouché

⁷ Femmes n'ayant jamais accouché

5. RAPPELS CONCERNANT LES CHC ORAUX ^{[1] [2] [3] [4] [5] [7]}

Les CHC ont 3 actions pharmacologiques complémentaires : ils bloquent l'ovulation, induisent un épaissement de la glaire cervicale qui devient imperméable aux spermatozoïdes et provoquent une atrophie de l'endomètre, le rendant impropre à la nidation. Il est d'usage de classer les CHC en « générations » en fonction du dosage d'estrogènes et du type progestatif utilisé. Cette classification reflète uniquement l'ordre temporel de commercialisation des différents produits et ne préjuge en rien de leurs avantages ou inconvénients :

- Les CHC de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 mcg d'éthinylestradiol).
- Les CHC de 2e génération sont des associations d'éthinylestradiol à dose faible (20 ou 30mcg) et de lévonorgestrel.
- Les CHC de 3e génération sont des associations d'éthinylestradiol à dose faible (15 à 30 mcg) et de désogestrel ou de gestodène.
- Les autres CHC, appelés parfois de façon non consensuelle produits de 4e génération, sont des associations d'un dérivé estrogénique (éthinylestradiol, estradiol, valérate d'estradiol ou estétrol) et d'un progestatif plus récent tel que la chlormadinone, le diénogest, le nomégestrol ou la drospirénone.

Les progestatifs diffèrent au niveau de leur structure de base et de leurs propriétés pharmacodynamiques. Ils se distinguent notamment par leur affinité pour les récepteurs androgéniques. Les progestatifs de 3e génération (désogestrel, gestodène et norgestimate) ont un effet androgénique moindre que le lévonorgestrel. Parmi les progestatifs « autres » ou « de 4e génération », la plupart ont un effet anti-androgénique. C'est le cas pour la cyprotérone, la chlormadinone, l'acétate de médroxyprogestérone et le diénogest. La drospirénone, un dérivé de la spironolactone, a un effet anti-androgénique et anti-minéralocorticoïde. L'acétate de nomégestrol semble être dépourvu d'effet (anti)androgénique.

Ces différents progestatifs ont été développés dans l'espoir de diminuer certains effets indésirables des CHC, tels que la rétention hydrosodée, les mastodynies, l'acné, les dyslipidémies, l'intolérance au glucose etc.

Au sein de chaque génération, on peut trouver différents types de produits, en fonction de la variation de la composition (dosages de la composante estrogénique et du progestatif) au cours d'un cycle :

- Produits monophasiques : doses uniformes pendant toute la durée du cycle
- Produits biphasiques et triphasiques : ces produits ont respectivement deux et trois compositions différentes au cours d'un cycle, avec augmentation graduelle du dosage progestatif.
- Produits séquentiels : 5 compositions différentes au cours d'un cycle.
- Produits à prise continue : présence de comprimés placebo pour permettre une prise ininterrompue, dans le but d'améliorer l'adhérence au traitement.
- Produits à cycle étendu, permettant d'espacer les hémorragies de privation.

6. DIFFÉRENCES CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVES

6.1 Indications

L'indication principale reprise dans les résumés des caractéristiques (RCP) des CHC est toujours la même, à savoir la contraception. Si les différences pharmacologiques rappelées au chapitre 4 peuvent guider le prescripteur dans le choix du produit le plus approprié pour une patiente donnée, elles ne sont que rarement reflétées dans les indications officielles.

Actuellement, les seuls CHC disposant d'une indication complémentaire à la contraception orale sont les suivants :

- L'association séquentielle Qlaira®, indiqué également dans le « traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale ». Cette indication officielle supplémentaire a été attribuée sur base des deux essais cliniques à faibles effectifs versus placebo et ne témoigne pas d'une supériorité clinique par rapport à d'autres contraceptifs hormonaux utilisés dans le même contexte.
- Certains CHC associant éthinylestradiol 30mcg et diénogest 2mg (Dienobel®, Louise®, Oedien®), indiqués dans le « traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral ».

Remarque : L'association EE 35mcg / cyprotérone acétate 2mg (p.ex. Diane®, Daphne®) est indiquée dans le traitement de troisième ligne de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou dans le traitement de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Cette association est accessoirement contraceptive mais a un profil d'effets indésirables désavantageux en comparaison aux CHC.

Indications additionnelles potentielles de certains CHC ^{[4] [3] [18] [19] [20] [21]} :

- Dysménorrhée primaire ou liée à une endométriose
- Saignements menstruels anormaux, tels que
 - Saignements trop abondants (hyperménorrhée, ménorragie)
 - Saignements irréguliers (poly- ou oligoménorrhée)
- Syndrome prémenstruel ; trouble dysphorique prémenstruel
- Signes cliniques d'hyperandrogénie : acné, séborrhée, hirsutisme, alopecie
- Hyperplasie endométriale
- Etc.

Les bénéfices cliniques additionnels éventuels sont plus ou moins bien documentés par des données observationnelles. Elles ne sont pas généralisables mais elles dépendent du type de CHC et des caractéristiques de la patiente. Une description détaillée ces utilisations potentielles dépasse le cadre de la présente recommandation. On peut cependant, à titre d'exemple, citer quelques circonstances cliniques pouvant influencer le choix du type de CHC :

- En cas d'effets indésirables hyperestrogéniques (p.ex. mastodynie, oedèmes cycliques, douleurs pelviennes), on peut envisager le passage à un dosage plus faibles en estrogène. Les CHC contenant moins de 30 mcg d'éthinylestradiol augmentent cependant le risque de métrorragies. Niveau de preuve faible, Recommandation faible
- En cas de survenue d'une acné sous CHC de 2e génération, un passage vers un CHC avec un progestatif anti-androgénique peut dans certains cas être proposé, après discussion du risque thrombo-embolique plus élevé avec la patiente (cf. plus loin dans le texte). Niveau de preuve faible, Recommandation faible
- En cas de symptômes invalidants précédant ou accompagnant la période des saignements de privation (p.ex. migraines menstruelles), le recours à un schéma d'administration continu peut être envisagé. Niveau de preuve faible, Recommandation faible
- Etc.

6.2 Risques, effets indésirables et contre-indications

Un message à véhiculer est que le recours à une contraception n'expose pas à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues. *Niveau de preuve intermédiaire.*

Cependant, chaque type de contraceptif expose à des risques et effets indésirables spécifiques.

Les CHC partagent globalement le même profil d'effets indésirables, rappelé dans l'encadré suivant.

Effets indésirables des CHC ^[5] ^[4] ^[3]

- Troubles gastro-intestinaux, chloasma, acné.
- Tendance dépressive, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
- Rétention hydrosodée, prise de poids, mastodynie.
- Troubles menstruels (spotting, saignements intercurrents), aménorrhée à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.
- Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquence clinique.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans.
- Thrombose veineuse profonde (détails cf. ci-dessous)
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.
- Drospirénone: hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

La fréquence et la gravité des différents effets indésirables peuvent cependant varier d'un produit à l'autre. Si certains effets peuvent être améliorés voire éliminés en changeant de produit (p.ex. rétention hydrosodée, acné, troubles menstruels), d'autres, plus rares mais graves ou invalidants nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Il s'agit notamment des événements cardiovasculaires et thrombo-emboliques, des céphalées importantes et des migraines, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, de l'intolérance au glucose, des atteintes hépatiques, des mastodynies sévères, des cancers hormonodépendants etc. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte.*

Les contre-indications majeures découlent notamment du risque vasculaire associé à la prise des CHC. Ainsi, ils sont à éviter chez les patientes avec des antécédents de thromboses artérielles ou veineuses ou présentant un facteur de risque important pour un tel événement. Ces facteurs de risque sont précisés ci-après (points 6.2 et 6.3). *Recommandation forte*

D'autres contre-indications majeures sont les cancers hormono-dépendants, les atteintes hépatiques, l'insuffisance rénale, les hémorragies vaginales non diagnostiquées, les aménorrhées d'étiologie inconnue, les tumeurs hypophysaires, une grossesse en cours ou récente, l'allaitement, une porphyrie etc.

Au vu des contre-indications et des risques associés aux CHC, il y a lieu de réaliser un bilan pré-thérapeutique minutieux, avec un interrogatoire et un examen clinique complet, un bilan glucidolipidique et un frottis cervicovaginal. De même, un suivi régulier (après 3 à 6 mois puis annuel) doit être assuré. *Recommandation forte*

Comme les contre-indications sont les pratiquement les mêmes pour tous les produits, elles n'ont pas d'influence sur le choix du produit le plus adapté à une patiente donnée. Autrement dit, dès qu'un CHC particulier est contre-indiqué, cela vaut pour tous les CHC.

6.3 Contraception hormonale combinée et risque thrombotique artériel [11] [14]

Vu le nombre très faible d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémiques observés dans la tranche d'âge des femmes utilisant des contraceptifs, le risque artériel associé au CHC reste à être mieux étudié. Dans l'état actuel des connaissances, les CHC les plus prescrits semblent cependant augmenter ce risque thrombotique artériel d'un facteur 1.6 à 1.7. *Niveau de preuve intermédiaire*

Le risque semble être corrélé à la dose de l'estrogène présente dans le produit. Pour cette raison, les CHC contenant plus de 30mcg d'éthinylestradiol, donc notamment les CHC de 1ère génération, sont à éviter de manière générale. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte*

Le risque artériel est également augmenté en présence de facteurs de risque ischémiques. *Niveau de preuve intermédiaire*

Ceci explique certaines les contre-indications reprises ci-dessous et les paramètres à contrôler lors du suivi du traitement (notamment la mesure de la pression artérielle). *Recommandation forte*

Facteurs de risque artériels constituant une contre-indication à la prescription d'un CHC :

- Pathologies coronariennes ou cérébrovasculaires
- Valvulopathies et troubles du rythme thrombogènes
- Migraine avec aura

- Antécédents familiaux 1er degré d'infarctus du myocarde ou d'AVC
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie non contrôlée
- Diabète ancien et/ou compliqué d'atteintes vasculaires
- Présence simultanée d'au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - Age supérieur à 35 ans
 - Tabagisme
 - Surpoids / obésité
 - Migraine simple
 - Dyslipidémie contrôlée

Le type de progestatif contenu dans un CHC ne semble pas influencer le risque artériel ischémique, même si les données disponibles à ce sujet sont assez parcellaires. *Niveau de preuve intermédiaire*

Chez les femmes présentant un risque artériel augmenté, les CHC sont à éviter au profit d'autres contraceptifs ne présentant pas de risque artériel. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte*

Il s'agit notamment

- Des progestatifs : oraux, DIU, implant (hormis les piqûres dépôt d'acétate de médroxyprogestérone, ces dernières ayant un effet défavorable sur la lipidémie).
- Des DIU au cuivre.

6.4 Contraception hormonale combinée et risque thromboembolique veineux

Si le type de progestatif ne semble pas influencer le risque thrombotique artérielle, il n'en est pas de même pour le risque d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). Aussi les discussions concernant l'ordre de préférence des CHC tournent-elles essentiellement autour du risque d'ETEVE.

Chez les femmes en âge de procréer ne présentant pas d'autre facteur de risque thromboembolique (p.ex. tabagisme, antécédents personnels ou familiaux), l'incidence des ETEVE est estimée à 1 à 2 pour 10000 femmes par année d'utilisation. Il serait environ 6x plus élevé pendant la grossesse et 22x en post-partum ^[11]. De même, le risque augmente graduellement pendant l'âge de procréer puis baisse de nouveau avec la ménopause ^[14].

Chez les patients sous CHC de 2e génération, l'incidence grimpe à 5 à 7 événements pour 10000 femmes-années. Il est plus élevé au cours de la première année d'utilisation et lors d'une reprise de traitement après une interruption de 4 semaines ou plus. *Niveau de preuve élevé*

De façon générale, le risque d'ETEVE est augmenté par toutes les circonstances dans lesquelles il y a une plus grande exposition aux estrogènes. En effet, les estrogènes semblent favoriser la production de facteurs de coagulation au niveau hépatique.

Dans l'état actuel des connaissances, il semble établi que les CHC de troisième génération ainsi que certains autres CHC récents exposent à un risque d'ETEV plus élevé que les CHC de deuxième génération. *Niveau de preuve élevé*

En 2013, alors que ce risque avait fait l'objet de nombreuses controverses dans le monde médical, il a fait l'objet d'une évaluation approfondie au niveau du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Les conclusions de cette évaluation étaient les suivantes⁸ :

- *L'examen à l'échelle européenne des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a confirmé que le risque connu d'événements thromboemboliques veineux (ETEV) avec tous les CHC minidosés (éthinyloestradiol < 50 mcg) est faible.*
- *Le risque d'ETEV diffère entre les CHC en fonction du type de progestatif qu'ils contiennent. Les données actuellement disponibles indiquent que les CHC contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate présentent le risque d'ETEV le plus faible (voir le tableau ci-dessous).*
- *Lors de la prescription d'un CHC, il convient de prendre attentivement en considération les facteurs de risque individuels actuels de chaque femme, en particulier ceux d'ETEV, et les différences de risque d'ETEV entre les produits. Les CHC sont contre-indiqués si une femme présente un facteur de risque grave ou des facteurs de risque multiples qui l'exposent à un risque élevé de formation de caillots sanguins.*
- *Le risque d'événements thromboemboliques artériels (ETEA) ne diffère pas entre les CHC minidosés.*
- *Les facteurs de risque individuels d'une femme évoluant au cours du temps, il est nécessaire de réévaluer régulièrement le caractère approprié de son contraceptif.*
- *Il est également important de faire connaître les signes et les symptômes des ETEV et des ETEA lors de la prescription d'un CHC.*
- *Les professionnels de santé doivent toujours envisager la possibilité de thrombose associée aux CHC lorsqu'ils sont confrontés à une femme présentant des symptômes.*

En 2021, ces informations ont été confirmées par de nouvelles données et complétées en ce qui concerne l'association EE/diénogest.

L'augmentation plus marquée du risque thrombo-embolique avec certains types de CHC s'explique par leur climat hormonal plus estrogénique, favorisant la coagulation.

Suite à ces évaluations, des mises en gardes harmonisées ont été intégrées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des CHC et du matériel d'éducation dédié ainsi que des outils d'aide à la prescription (check-lists) ont été mis à disposition du corps médical.

Les lettres d'information envoyées aux médecins au Luxembourg et en Belgique⁹, mais également en Allemagne¹⁰ renseignent les risques d'ETEV suivants :

⁸ European Medicines Agency. Combined hormonal contraceptives. Page consultée le 22.2.2023
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/combined-hormonal-contraceptives>.

⁹ www.afmps.be Communication directe aux professionnels de la santé. Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la Belgique) et du Ministère de la Santé – Direction de la Santé (pour le Grand-Duché de Luxembourg). 26 Novembre 2021

¹⁰ <https://www.bfarm.de/> : Rote Hand Briefe / Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials

| Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol EE, sauf mention contraire) | Risque relatif vs. lévonorgestrel | Estimation de l'incidence (pour 10 000 femmes par année d'utilisation) |
|--|-----------------------------------|--|
| Non enceinte et non utilisatrice | - | 2 |
| Lévonorgestrel | Réf. | 5-7 |
| Norgestimate / Noréthistérone | 1,0 | 5-7 |
| Lévonorgestrel à cycle étendu (Seasonique®) | 1.4 | 5-15 |
| Dienogest | 1,6 | 8-11 |
| Gestodène / Désogestrel / Drospirénone | 1,5-2,0 | 9-12 |
| Étonogestrel / Norelgestromine | 1,0-2,0 | 6-12 |
| Chlormadinone + EE Diénogest + Estradiol (Qlaira®) Acétate de nomégestrol + Estradiol (Zoely®) | A confirmer | A confirmer |

En ce qui concerne les associations chlormadinone/éthinylestradiol (Bellina®, Bellissima®, Helen®), diénogest/estradiol valérate (Qlaira®) et nomégestrol/estradiol hémihydrate (Zoely®), on ne dispose que d'un nombre limité de données d'observation :

- Pour la chlormadinone, une étude de cas-témoins^[22] nichée dans une cohorte de primo-utilisatrices de CHC, réalisée en 2022 à l'aide de données de remboursement en Allemagne, suggère un doublement de risque par rapport au lévonorgestrel (rapport de cote ajusté : 2.06, CI à 95% 1.58-2.68). Ce genre d'études n'a qu'un niveau de preuve faible.
- Pour l'association diénogest/estradiol valérate (Qlaira®), une étude de surveillance cardiovasculaire dédiée (étude INAS-SCORE)^[23] n'a pas mis en évidence de différence de risque veineux ni artériel en comparaison avec les CHC à base de lévonorgestrel (niveau de preuve faible). Dans le résumé des caractéristiques du produit, on peut lire ce qui suit :
« Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Des données limitées suggèrent que Qlaira pourrait présenter un risque de TEV du même ordre. »
- En ce qui concerne l'association nomégestrol/estradiol hémihydrate (Zoely®), une étude de sécurité post-autorisation (étude PRO-E2)^[24] a également montré une absence de risque d'événements thromboemboliques veineux et artériels par rapport aux CGC à base de lévonorgestrel. Dans le RCP, il est noté que *« Zoely peut présenter un risque de TEV du même ordre que celui observé avec les CHC contenant du lévonorgestrel »*.

Il semblerait que les CHC oraux à base d'estradiol (valérate ou hémihydrate) présentent un risque plus faible que les autres CHC de 3e ou 4e génération parce que l'estradiol produirait une moindre induction de certaines enzymes hépatiques avec, à la clé, un moindre effet sur l'hémostase.

Remarque :

Dans le cadre d'une réévaluation récente par l'EMA¹¹, il a été constaté que les médicaments à base de chlormadinone ou de nomégestrol exposent à un risque augmenté de méningiomes. Pour mitiger ce risque, l'EMA a recommandé des restrictions d'utilisation pour les produits contenant des doses élevées de ces principes actifs. Il s'agit de produits utilisés dans le traitement de certains troubles du cycle menstruel, dans le traitement hormonal substitutif, l'endométriose ou encore les fibromes utérins. (Exemples : Lutenyl®, Nogest®, Luteran®). Les CHC à base de chlormadinone ou de nomégestrol sont désormais contre-indiqués en cas d'antécédents ou de présence de méningiomes.

Enfin, on notera qu'une large étude observationnelle suggère une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu ou continu par rapport au schéma classique (21j + 7j d'arrêt). Cela concerne notamment le produit Seasonique®, dont le RCP renseigne que « le risque de TEV associé à Seasonique peut être 1,4 fois plus élevé (HR = 1,40 ; IC à 95 % : [0,90 ; 2,19]) par rapport à celui associé aux CHC à base de lévonorgestrel s'utilisant au cours d'un cycle de 28 jours. Les données indiquent que ce risque peut augmenter davantage chez les femmes utilisant Seasonique comme première contraceptif oral. »

Sur base des observations qui précèdent, les sociétés savantes françaises (HAS, CNGOF), germanophones (DGGG/OEGGG/SGGG) et anglophones (FSRH, ASRM) à émettre un certain nombre de recommandations ^{[14] [11] [16] [15] [25]} auxquelles se rallient les membres du groupe de travail :

- La prise de CHC oraux expose à un risque augmenté d'ETEV. Le risque absolu reste cependant très faible et, globalement, les bénéfices des CHC oraux l'emportent sur les risques. *Niveau de preuve élevé, recommandation forte*

Les CHC non oraux (anneau vaginal et patch) présentent un risque thromboembolique similaire à celui des CHC oraux de 3e génération. *Niveau de preuve intermédiaire*

- Ceci étant dit, il est logique de prescrire et d'utiliser préférentiellement les CHC oraux présentant le risque thrombo-embolique le plus faible, à savoir :
 - Les CHC de deuxième génération, contenant de l'éthinylestradiol à la dose de 20 ou 30mcg et du lévonorgestrel, hormis les produits à cycle continu. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte*
 - Un autre CHC présentant un risque thromboembolique semblable à celui des CHC de 2e génération :
 - Les CHC à base d'éthinylestradiol et de norgestimate ou de noréthistérone, (actuellement aucun produit disponible au Luxembourg),
 - Les associations estradiol/diénogest ou estradiol/nomégestrol.

Niveau de preuve faible à intermédiaire, recommandation faible

- Avant toute prescription de CHC, il y a lieu de rechercher les facteurs de risque vasculaires de la patiente ainsi que les antécédents familiaux d'ETEV au moyen d'un examen clinique et d'un interrogatoire détaillé. *Recommandation forte*

Les facteurs de risque de thrombose veineuse principaux sont les suivants :

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/homegestrol-chlormadinone>

- Âge > 35ans
- Surpoids / obésité
- Thrombophilie biologique connue
- Antécédents familiaux d'ETEV avant 50 ans
- Facteurs déclenchants transitoires (immobilisation après fracture, voyage en avion, alitement, cancer, MICI...)

En l'absence d'antécédents familiaux, il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement un bilan biologique de thrombophilie. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation modérée*

Les CHC sont contre-indiqués chez les patientes porteuses d'une thrombophilie congénitale de même qu'en cas d'antécédent familial d'ETEV au 1er degré (branche maternelle et paternelle) survenu à un jeune âge (< 50 ans). *Recommandation forte*

Un âge > 35 ans, un surpoids ou un tabagisme faible à modéré (mois de 15 cigarettes par jour) ne constituent pas individuellement des contre-indications aux CHC mais doivent inciter à la prudence et à une information poussée sur les risques. En cas présence simultanée de 2 voire 3 de ces facteurs de risque, l'utilisation des CHC est fortement déconseillée. *Recommandation forte*

Chez les femmes à haut risque vasculaire veineux désirant une contraception hormonale, il est recommandé d'opter pour un contraceptif progestatif, hormis les injections d'acétate de médroxyprogestérone. *Niveau de preuve intermédiaire, recommandation forte*

- En cas de survenue d'un événement vasculaire artériel (infarctus du myocarde, AVC ischémique) ou veineux (ETEV), les contraceptifs hormonaux doivent être arrêtés. *Recommandation forte*

6.5. Critères de prescription des CHC

Les critères négatifs les plus importants sont repris dans la « check-liste pour les prescripteurs » prévue au plan de minimisation des risques des CHC et validée par les autorités sanitaires européennes (cf. Annexe B).

Pour des recommandations détaillées concernant le choix d'un contraceptif en fonction des risques vasculaires, les membres du GT renvoient aux recommandations de l'HAS^[25], de l'UKMEC^[12] et de l'OMS^[17]. Le tableau suivant reprend, de façon non exhaustive, les facteurs de risque vasculaire souvent rencontrés dans la pratique médicale courante.

Il est important de signaler que la présence simultanée d'au moins deux facteurs de risque qui, pris séparément, n'interdisent pas les CHC, constitue une contre-indication à leur utilisation. D'autre part, le niveau de risque peut augmenter considérablement au cours de la vie, notamment au-dessus d'un certain âge, ce qui doit amener à réévaluer régulièrement la méthode contraceptive utilisée

| Caractéristique ou facteur de risque | Utilisation d'un CHC |
|---|------------------------|
| Age ≥ 35 ans | Possible |
| Tabagisme et âge < 35 ans | Possible |
| Tabagisme < 15 cigarettes/jour chez une personne d'âge ≥ 35 ans | Fortement déconseillée |

| | |
|--|---|
| Tabagisme \geq 15 cigarettes/jour chez une personne d'âge \geq 35 ans | Interdite |
| Hypertension artérielle | Fortement déconseillée voire contre-indiqué si PA très élevée |
| Antécédents personnels d'ETEVE | contre-indiquée |
| Antécédents familiaux au 1er degré d'ETEVE avant 50 ans | |
| Chirurgie majeure sans immobilisation prolongée | Possible |
| Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée | contre-indiquée |
| Mutations thrombogénétiques avérées | contre-indiquée |
| Antécédent d'AVC ou de cardiopathie ischémique | contre-indiquée |
| Dyslipidémie avérée sans autre risque cardiovasculaire | Possible |
| Valvulopathie cardiaque compliquée | contre-indiquée |
| Obésité | Possible |
| Céphalées non migraineuses | Possible |
| Antécédents de migraines sans aura chez une personne d'âge $<$ 35 ans | Possible |
| Premières migraines sans aura chez une personne d'âge \geq 35 ans sous CHC | Contre-indiquée |
| Antécédents de migraines sans aura chez une personne d'âge \geq 35 ans | Fortement déconseillée |
| Migraines avec aura (quel que soit l'âge) | contre-indiquée |
| Diabète sans complication vasculaire | Possible |
| Diabète ancien (depuis plus de 20 ans) et/ou avec complications | Contre-indiquée |
| Cumul d'au moins deux facteurs de risque, qui n'interdisent pas l'utilisation des CHC s'ils sont considérés séparément | Contre-indiquée |

7. RÉFÉRENCES

- [1] National Comprehensive Cancer Network, «NCCN Guidelines for supportive care / Antiemesis,» 23 December 2020. [En ligne]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. [Accès le 12 March 2021].
- [2] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, Washington, DC: The National Academies Press, 2017.
- [3] International Association for the Study of Pain, «IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement,» *PAIN*, vol. 162, pp. S1-S2, July 2021.
- [4] M. Davis, «Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence.,» *JNCCN*, vol. 14, n° 17, pp. 915-922, 2016.
- [5] NICE, «Cannabis-based medicinal products. NICE guideline,» 2019.
- [6] Direction de la Santé / Division de la Pharmacie et des Médicaments, «Projet d'accès au cannabis médicinal au Grand-Duché de Luxembourg. Evaluation des deux premières années (février 2019 à mars 2021),» 2022.
- [7] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, «Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes: questions et réponses à l'intention des décideurs politiques.,» Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg, 2019.
- [8] Santé Canada, «Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé,» 2018.
- [9] Australian Government. Department of Health and Aged Care, «Medicinal cannabis hub,» [En ligne]. Available: <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/medicinal-cannabis-hub>. [Accès le 26 September 2022].
- [10] Office fédéral de la santé publique , «Utilisation du cannabis à des fins médicales,» [En ligne]. Available: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html>. [Accès le 29 September 2022].
- [11] HPRA Ireland, «Medical cannabis clinical guidelines,» [En ligne]. Available: <https://www.gov.ie/en/publication/f5daf1-medical-cannabis-clinical-guidelines/>. [Accès le 30 September 2022].
- [12] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, «Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln,» BfArM, Bonn, 2022.
- [13] International Association for the Study of Pain (IASP), «IASP Presidential Task Force On Cannabis and Cannabinoid Analgesia,» [En ligne]. Available: <https://www.iasp-pain.org/group/iasp-presidential-task-force-on-cannabis-and-cannabinoid-analgesia/>. [Accès le September 2022].
- [14] ANSM, «Cannabis à usage médical,» [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>. [Accès le 27 September 2022].
- [15] B. Shea, B. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson et D. Henry, «AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic

- reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both,» *BMJ*, vol. 358, 2017.
- [16] F. Lo Castro, C. Baraldi, L. Pellesi et S. Guerzoni, «Clinical Evidence of Cannabinoids in Migraine: A Narrative Review,» *J Clin Med*, vol. 11, n° %16, Mars 2022.
- [17] L. Mechtler, V. Bargnes, P. Hart, J. McVige et N. Saikali, «Medical Cannabis for Chronic Migraine: A Retrospective Review,» *Neurology*, Vols. %1 sur %292, supplement 15, 2019.
- [18] DGHO, «Onkopedia,» février 2021. [En ligne]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medizinischer-cannabis-und-cannabinoide/@@guideline/html/index.html>. [Accès le avril 2023].
- [19] Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS), «Cannabis in der Schmerzmedizin V1.0,» 2018. [En ligne]. Available: <https://dgs-praxisleitlinien.de/cannabis/>. [Accès le 26 avril 2023].
- [20] APES / Regroupement des pharmaciens experts en soins palliatifs, Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes, 5e éd., APES, Éd., 2017, p. 562.
- [21] APES, «Utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques - Outil clinique,» [En ligne]. Available: <https://www.apesquebec.org/publications/ouvrages-specialises>.
- [22] DynaMed, «Medical Uses of Cannabinoids,» EBSCO Information Services, [En ligne]. Available: <https://www.dynamed.com/drug-review/medical-uses-of-cannabinoids>.
- [23] P. Whiting, R. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A. Hernandez, J. Keurentjes, S. Lang, K. Misso, S. Ryder, S. Schmidtkofer, M. Westwood et J. Kleijnen, «Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis,» *JAMA*, vol. 313, n° %124, pp. 2456-2473, 2015.
- [24] S. Inglet, B. Winter, S. Yost, S. Entringer, A. Lian, M. Biksacky, R. Pitt et W. Mortensen, «Clinical Data for the Use of Cannabis-Based Treatments: A Comprehensive Review of the Literature,» *Ann Pharmacother.*, vol. 54, n° %111, pp. 1109-1143, 2020.
- [25] A. Noori, A. Miroshnychenko, Y. Shergill et e.a., «Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies,» *BMJ Open*, vol. 11, n° %1e047717, 2021.
- [26] B. Koppel, J. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Youssof, G. Gronseth et D. Gloss, «Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology,» *Neurology*, vol. 82, pp. 1556-1563, 2014.
- [27] D. Gloss et B. Vickrey, «Cannabinoids for epilepsy,» *Cochrane Database of Systematic reviews*, 2014.
- [28] S. Lattanzi, E. Trinka, P. Striano, C. Rocchi, S. Salvemini, M. Silvestrini et F. Brigo, «Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome,» *CNS Drugs*, vol. 35, n° %13, pp. 265-281, 2021.
- [29] Y. Tang, T. K. et T. Rudisill, «The Effectiveness and Safety of Cannabidiol in Non-seizure-related Indications: A Systematic Review of Published Randomized Clinical Trials,» *Pharm Med*, 2022.
- [30] E. Lutge, A. Gray et N. Siegfried, «The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, 2013.

- [31] T. Kafil, T. Nguyen, J. MacDonald et N. Chande, «Cannabis for the treatment of Crohn's disease,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 8, n° %111, 2018.
- [32] T. Kafil, T. Nguyen, J. MacDonald et N. Chande, «Cannabis for the treatment of ulcerative colitis,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 8, n° %111, 2018.
- [33] A. Passani, C. Posarelli, A. Sframeli, L. Perciballi, M. Pellegrini, G. Guidi et M. Figus, «Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story,» *J Clin Med*, vol. 9, n° %112, 2020.
- [34] G. Novack, «Cannabinoids for treatment of glaucoma,» *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 27, n° %12, pp. 146-150, 2016.
- [35] J. Aviram et G. Samuelly-Leichtag, «Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,» *Pain Physician*, vol. 20, n° %16, pp. E755-E796, 2017.
- [36] A. Deshpande, A. Mailis-Gagnon, N. Zoheiry et S. Lakha, «Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials,» *Can Fam Physician*, vol. 61, n° %18, pp. e372-84, 2015.
- [37] M. Lynch et M. Ware, «Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials,» *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 10, n° %12, pp. 293-301, 2015.
- [38] H. Meng, B. Johnston, M. Englesakis, D. Moulin et A. Bhatia, «Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and metaanalysis,» *Anesthesia and Analgesia*, vol. 125, pp. 1638-1652, 2017.
- [39] M. Mücke, T. Phillips, L. Radbruch, F. Petzke et W. Hauser, «Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018a.
- [40] D. Boychuk, G. Goddard, G. Mauro et M. Orellana, «The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review.,» *J Oral Facial Pain Headache*, vol. 29, n° %11, pp. 7-14, 2015.
- [41] E. Boland, M. Bennett, V. Allgar et J. Boland, «Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis,» *BMJ Support Palliat Care*, vol. 10, n° %11, pp. 14-24, 2020.
- [42] W. Häuser, P. Welsch, P. Klose, L. Radbruch et M. Fitzcharles, «Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials,» *Schmerz*, vol. 33, n° %15, pp. 424-436, 2019.
- [43] A. Stevens et M. Higgins, «A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain,» *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 61, n° %13, pp. 268-280, 2017.
- [44] B. Walitt, P. Klose, M. Fitzcharles, T. Phillips et W. Häuser, «Cannabinoids for fibromyalgia,» *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.
- [45] W. Häuser, D. Finn, E. Kalso et al, «European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management.,» *Eur j Pain*, vol. 22, pp. 1547-1564, 2018.
- [46] G. Allan, J. Ramji, D. Perry, J. Ton et al., «Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care,» *Canadian Family Physician*, vol. 64, n° %12, pp. 111-120, 2018.

- [47] G. Allan, C. Finley, J. Ton et al., «Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms.,» *Can Fam Physician*, vol. 64, n° %12, pp. e78-e94, 2018.
- [48] E. Fisher et al., «Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials,» *PAIN*, vol. 162, n° %17, pp. S45-S66, 18 May 2021.
- [49] L. Wang et al., «Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials,» *BMJ*, vol. 374, n° %11034, 2021.
- [50] M. Mohuidinn et al., «General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews,» *PAIN*, vol. 162, pp. S80-S96, July 2021.
- [51] R. Moore, E. Fisher et al., «Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews,» *PAIN*, vol. 7, n° %11, pp. S67-S79, 2021.
- [52] S. Nielsen, R. Germanos, M. Weier et al., «The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews.,» *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 18, n° %18, 2018.
- [53] E. Stockings, D. Zagic, G. Campbell, M. Weier, W. Hall, S. Nielsen et al., «Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence,» *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 89, pp. 741-753, 2018b.
- [54] M. Sherpa, N. Shrestha, B. Ojinna et al., «Efficacy and Safety of Medical Marijuana in Migraine Headache: A Systematic Review,» *Cureus*, vol. 14, n° %112, 2022.
- [55] L. Smith et al., «Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy,» *Cochrane Database Syst Rev*, n° %111, 12 Nov 2015.
- [56] R. Chow et al., «Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis.,» *Support Cancer Care*, vol. 28, n° %15, pp. 2095-2103, 2020.
- [57] D. Bowles, C. O'Bryant et al., «The intersection between cannabis and cancer in the United States,» *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 83, pp. 1-10, 2012.
- [58] N. Black, E. Stockings et al., «Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis.,» *Lancet Psychiatry*, vol. 6, n° %112, pp. 995-1010, 2019.
- [59] J. Sarris et al., «Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review.,» *BMC Psychiatry*, vol. 20, n° %124, 2020.
- [60] M. Mucke, M. Weier, C. Carter, J. Copeland, L. Degenhardt, H. Cuhls et al., «Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine,» *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 9, pp. 220-234, 2018b.
- [61] M. Di Forti, D. Quattrone, T. Freeman, G. Tripoli, C. Gayer-Anderson, H. Quigley, V. Rodriguez, H. Jongsma, L. Ferraro, C. La Cascia et al., «The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study,» *Lancet Psychiatry*, vol. 6, pp. 429-436, 2019.
- [62] G. Gobbi, T. Atkin, T. Zytynski, S. Wang, S. Askari, J. Boruff, M. Ware, N. Marmorstein, A. Cipriani, N. Dendukuri et al., «Association of cannabis use in

- adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis,» *JAMA Psychiatry*, vol. 76, pp. 426-434, 2018.
- [63] S. Nugent, B. Morasco, M. O’Neil, M. Freeman, A. Low, K. Kondo et al., «The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review,» *Annals of Internal Medicine*, vol. 167, pp. 319-331, 2017.
- [64] J. Yanes et al., «Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression,» *Exp Clin Psychopharmacol*, vol. 27, n° %14, pp. 370-382, 2019.
- [65] E. Stockings, G. Campbell, W. Hall, S. Nielsen, D. Zagic, R. Rahman et al., «Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies.,» *PAIN*, vol. 159, pp. 1932-1954, 2018a.
- [66] M. Andreae et al., «Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data,» *J Pain*, vol. 12, n° %11221-1232, p. 16, 2015.
- [67] M. Fitzcharles et al., «Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials,» *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 68, n° %15, pp. 681-8, 2016.
- [68] J. Buss, P. Vankrunkelsven, L. Zeng et al., «Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline.,» *BMJ*, vol. 374, n° %1n2040, 8 September 2021.
- [69] R. Page, A. L. R. Kloner et al., «Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association.,» *Circulation*, vol. 142, n° %110, pp. e131-e152, 2020.

8. GROUPE DE TRAVAIL

GT Santé de la femme – sous-groupe Contraception

M. Yves BRUCH, chargé de la rédaction de la présente recommandation, membre du CS, pharmacien auprès du Contrôle médical de la sécurité sociale

Dr Isabelle ROLLAND, coordinatrice du GT, experte méthodologique
Cellule d'expertise médicale

Mme Laure BAUMANN, sage-femme, représentante de l'Association luxembourgeoise des sages-femmes

Dr Jean-Pierre CLEES, expert en gynécologie-obstétrique

Mme Sandrine COLLING, experte méthodologique, Cellule d'expertise médicale

Mme Sheila FRANTZ, sage-femme, représentante de l'Association luxembourgeoise des sages-femmes

Dr Patrick TABOURING, médecin-généraliste, représentant de la Société scientifique luxembourgeoise de médecine générale

Les membres du GT ont déclaré leurs [conflits d'intérêts potentiels](#) avec le sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
[conseil-scientifique.public.lu](mailto:csc@igss.etat.lu) | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225

9. ANNEXE :

A. Tableau des CHC disponibles au Luxembourg (situation au 1er janvier 2023)

| Type | Exemples | Composition |
|--|--|-------------------------------------|
| 1ère génération | Microgynon 50/125 | lévonorgestrel éthinyloestradiol |
| 2e génération monophasique | Stediril 30/150 Levorichter 30/150 Microgynon 30/150 Microgynon 20/100 Lowette 20/100 Noranelle 20/100 | |
| 2e génération monophasique à prise continue | Asterluna Continu 30/150 Levesialle Continu 20/100 | |
| 2e génération monophasique à cycle étendu | Seasonique | |
| 2e génération triphasique | Trinordiol | |
| 3e génération monophasique | Marvelon 30/150 Mercilon 20/150 Desolina 30/150 Desolina 20/150 Desorelle 30/150 Desorelle 20/150 | désogestrel éthinyloestradiol |
| 3e génération monophasique | Femodene 30/75 Minulet 30/75 Lindynette 30/75 Lindynette 20/75 Harmonet 20/75 Meliane 20/75 | gestodène éthinyloestradiol |
| 3e génération monophasique à prise continue 24+4 | Mirelle 15/60 | |
| 3e génération monophasique à prise continue 21+7 | Lumivela Continu 20/150 Lumivela Continu 30/150 | désogestrel éthinyloestradiol |
| 3e génération biphasique | Gracial | désogestrel éthinyloestradiol |
| 3e génération triphasique | Tri-Minulet | gestodène éthinyloestradiol |
| Autre monophasique | Yasmin 30/3 Yasminelle 20/3 Drosana 30/3 Drosana 20/3 Drospibel 30/3 Drospibel 20/3 Annais 30/3 Annais 20/3 | drospirénone éthinyloestradiol |

| | | |
|--|---|------------------------------------|
| Autre monophasique à prise continue 24+4 | Annais Continu 20/3 Droseffik 20/3 Daylette 20/3 Yadere 20/3 Yaz 20/3 | |
| Autre monophasique à cycle étendu 24 à 120 jours | Perynella 20/3 | |
| Autre monophasique | Bellina 30/2 Bellissima 30/2 Helen 30/2 | chlormadinone éthinyloestradiol |
| | Dienobel 30/2 Louise 30/2 | diénogest éthinyloestradiol |
| Autre monophasique à prise continue 21+7 | Serisima Continu 30/2 Oedien 30/2 | diénogest éthinyloestradiol |
| Autre monophasique à prise continue 24+4 | Drovelis 14,2/3 Lydisilka 14,2/3 | drospirénone estétrol |
| Autre monophasique à prise continue 24+4 | Zoely 2,5/1,5 | nomégestrol estradiol |
| Autre séquentielle | Qlaira | diénogest estradiol valérate |

B. CHECK-LISTE POUR LES PRESCRIPTEURS - CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

Source : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps), Belgique

Cette check-liste fait partie du matériel de minimisation des risques prévu par l'autorisation de mise sur le marché des CHC.

Veillez utiliser cette check-liste conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique important (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise de l'utilisation après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la femme, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les cadres ci-dessous ainsi que le RCP).
- Le choix d'utiliser tout CHC autre que l'un de ceux présentant le plus faible risque de TEV doit être fait uniquement en concertation avec la femme pour s'assurer qu'elle comprend:
 - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
 - les conséquences de tout facteur de risque intrinsèque sur son risque de thrombose ;
 - la nécessité de rester attentive aux signes et symptômes de thrombose.

Si vous cochez une ou plusieurs cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC.

La femme a-t-elle :

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | des antécédents personnels ou un événement actuel de thromboembolie, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou un angor ? |
| <input type="checkbox"/> | un trouble connu de la coagulation sanguine? |
| <input type="checkbox"/> | des antécédents de migraine avec aura ? |
| <input type="checkbox"/> | un diabète sucré avec complications vasculaires ? |

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mm Hg ou une pression diastolique ≥ 100 mm Hg ? |
| <input type="checkbox"/> | une hyperlipidémie importante ? |
| <input type="checkbox"/> | une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u> |

| | |
|--|--|
| Si vous cochez une ou plusieurs cases de cette section, vérifiez avec la femme la pertinence de l'utilisation d'un CHC. | |
| <input type="checkbox"/> | Présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ? |
| <input type="checkbox"/> | A-t-elle plus de 35 ans ? |
| <input type="checkbox"/> | Fume-t-elle ? Si la femme fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u> |
| <input type="checkbox"/> | Présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mm Hg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mm Hg ? |
| <input type="checkbox"/> | A-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ? |
| <input type="checkbox"/> | La femme ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ? |
| <input type="checkbox"/> | A-t-elle des migraines ? |
| <input type="checkbox"/> | Présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ? |
| <input type="checkbox"/> | Est-elle diabétique ? |
| <input type="checkbox"/> | A-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ? |
| <input type="checkbox"/> | Est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ? |
| <input type="checkbox"/> | Présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple, cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ? |

CHOIX D'UN CONTRACEPTIF HORMONAL COMBINÉ (CHC) ORAL

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple, corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ? |
|--------------------------|---|

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause l'utilisation d'un CHC.

Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de la patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser cette check-liste à chaque consultation.

Veillez vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter de la possibilité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- développe toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux contraceptifs combinés;
- a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive aux signes et symptômes de thromboembolie.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus.

Veillez encourager vivement vos patientes à lire la notice qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des symptômes associés à la formation de caillots sanguins, auxquels elles doivent rester attentives.