

Usage de l'acétate d'ulipristal ou du
lévonorgestrel pour la contraception
orale d'urgence

Rapport en soutien

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Usage de l'acétate d'ulipristal ou du lévonorgestrel pour la contraception orale d'urgence

Rapport en soutien

Rédaction

Stéphane Gilbert

Collaboration

Myriam Gagnon

Julie Lefebvre

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent état des connaissances a été présenté au Comité d'excellence clinique usage optimal du médicament – protocole médical national et ordonnance (CEC-UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 9 juin 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteur principal

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Collaboratrices internes

Myriam Gagnon, B. Pharm.

Julie Lefebvre, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Levesque, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Gestion de l'information

Mike Benigeri, Ph. D.

José Perez, M. Sc.

Soutien administratif

Ginette Petit

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, B. A., révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87306-8 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage de l'acétate d'ulipristal ou du lévonorgestrel pour la contraception orale d'urgence. Rédigé par Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS; 2020. 59 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Les membres du comité d'experts du présent rapport sont :

D^r Jocelyn Bérubé, omnipraticien, Clinique de planning des naissances de Rimouski, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) du Bas-Saint-Laurent

D^{re} Marie-Ève Murray, obstétricienne et gynécologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Cindy Tuppert, infirmière clinicienne, CIUSSS de l'Estrie, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Sherbrooke (CHUS) et école secondaire Massey-Vanier

M^{me} Lysanne Villemure, pharmacienne, Pharmacie Catherine Archambault

Lecteurs externes

Les lecteurs externes de ce rapport sont :

D^{re} Giuseppina Di Meglio, spécialiste en médecine de l'adolescence, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Frédéric Poitras, pharmacien communautaire, chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université Laval

D^{re} Laurence Simard-Émond, gynécologue, CHU de Montréal (CHUM)

Comité d'excellence clinique usage optimal du médicament – protocole médical national et ordonnance (CEC-UOM-PMNO)

Présidence

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif de Montréal, professeur titulaire, Université McGill

Vice-présidence

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Membres

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IP SPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île de Montréal et clinique de médecine privée ExcellenceMD

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

Membres citoyens

M^{me} Marie-Josée Gibeault

M. Jean-François Proteau

Déclaration d'intérêts

L'auteur de cet état des connaissances et ses collaborateurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. La majorité des membres du comité consultatif et des lecteurs externes ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts, sauf :

D^{re} Marie-Ève Murray : Rémunération par Bayer à titre de conférencière et par Bayer et Merck à titre de consultante ou d'experte.

D^{re} Giuseppina Di Meglio : Participation, de 2012 à 2018, à la production des positions de la Société canadienne de pédiatrie concernant la contraception chez les adolescents et les jeunes adultes.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VI
GLOSSAIRE.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1. Question d'évaluation.....	2
1.2. Questions de recherche.....	2
1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques.....	4
1.3.1 Repérage d'information scientifique.....	4
1.3.2. Sélection des publications.....	5
1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique des publications.....	6
1.3.4. Procédure d'extraction des données issues de la littérature.....	7
1.3.5. Analyse et synthèse des données issues de la littérature.....	7
1.3.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	7
1.4. Méthodes de collecte et de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérimentiels.....	8
1.4.1. Stratégie de collecte de l'information contextuelle et du savoir expérimentiel.....	8
1.4.2. Type de synthèse.....	8
1.4.3. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérimentiel.....	9
1.4.4. Confidentialité et aspects éthiques.....	9
1.5. Validation par les pairs.....	9
2. RÉSULTATS.....	10
2.1. Revue systématique – Études primaires.....	10
2.1.1. Description des publications retenues.....	10
2.1.2. Efficacité.....	10
2.1.3. Innocuité.....	34
2.1.4. Amorce ou reprise de la contraception hormonale.....	36
2.2. Modalités d'usage.....	40
2.2.1. Posologie.....	41
2.2.2. Choix du traitement.....	42
2.2.3. Situations particulières et précautions.....	45
2.2.4. Au cours du cycle menstruel.....	48
2.2.5. Reprise de la contraception hormonale régulière.....	51
2.2.6. Innocuité.....	51
DISCUSSION.....	53
CONCLUSION.....	54
RÉFÉRENCES.....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques	5
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations	6
Tableau 3	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique	8
Tableau 4	Effet du délai entre la RSNP et la prise d'une COU sur les taux de grossesse	12
Tableau 5	Effet de l'UPA sur la rupture folliculaire (RF) – Stratton <i>et al.</i> , 2000	15
Tableau 6	Effet du LNG sur la RF – Durand <i>et al.</i> , 2001	18
Tableau 7	Effet du LNG sur la RF – Croxatto <i>et al.</i> , 2004	19
Tableau 8	Effet de l'UPA sur la RF – Brache <i>et al.</i> , 2010	21
Tableau 9	Effet du LNG sur la RF – Durand <i>et al.</i> , 2010	23
Tableau 10	Effet du LNG sur la RF – Palomino et Devoto, 2010	24
Tableau 11	Effet de l'IMC ou du poids sur le taux de grossesse lors de l'usage de la COU	32
Tableau 12	Comparaison de l'efficacité de l'UPA et de celle du LNG relative au taux de grossesse en fonction de l'IMC	33
Tableau 13	Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique de Shen <i>et al.</i> , 2019 concernant l'innocuité de la COU par le LNG et par l'UPA	35
Tableau 14	Effet du DSG sur l'efficacité de l'UPA à retarder ou à inhiber la RF – Brache <i>et al.</i> , 2015	38
Tableau 15	Effet d'un COC sur l'efficacité de l'UPA à retarder ou à inhiber la RF – Edelman <i>et al.</i> , 2018	39

RÉSUMÉ

Introduction

La contraception d'urgence est un outil complémentaire aux différents moyens de contraception à usage régulier sur le marché et permet à une femme ayant eu une relation sexuelle non protégée (RSNP) de prévenir, autant que possible, une grossesse non planifiée et non désirée. La contraception d'urgence se présente sous deux formes, soit orale ou intra-utérine. Concernant la contraception orale d'urgence (COU), deux molécules sont recommandées dans le protocole de contraception du Québec publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et remboursées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), soit le lévonorgestrel (LNG) et l'acétate d'ulipristal (UPA).

Pour favoriser un usage optimal de ces médicaments, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'INESSS de produire un outil clinique pour guider les professionnels de la santé dans le choix approprié d'une COU, soit le LNG ou l'UPA, en fonction de la situation clinique de chaque requérante et des différentes caractéristiques de chacun de ces contraceptifs.

Méthodologie

La réalisation de cet outil clinique est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles provenant d'une revue systématique (RS) d'études primaires et de guides de pratique clinique (GPC), le tout bonifié par des éléments du contexte législatif et organisationnel propres au Québec ainsi que du savoir expérimentiel de plusieurs experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux.

La recherche de l'information scientifique relative à l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données et elle s'est limitée à certains types de publications en français ou en anglais. La recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création de chaque base de données jusqu'à septembre 2019 concernant les études primaires et limitée aux documents publiés à partir de janvier 2014 concernant les GPC. Une recherche de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Web suivants : National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni, Haute autorité de santé (HAS) de France, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) des États-Unis. Les monographies officielles des contraceptifs oraux d'urgence ont aussi été consultées. Les résultats ont été extraits de façon indépendante par deux évaluateurs à l'aide de grilles préétablies et pour chaque résultat d'intérêt analysé dans la RS, la qualité de l'ensemble de la preuve scientifique a été évaluée selon quatre critères prédéterminés, soit la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique de l'intervention et la généralisabilité.

Résultats

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 2 331 publications, parmi lesquelles 20 études primaires et 8 documents contenant des recommandations sur les modalités d'usage ont été retenus.

Les données issues de la revue systématique suggèrent que lorsqu'ils sont comparés, les traitements au LNG et à l'UPA offrent une efficacité similaire, relativement au taux de grossesse, lorsqu'ils sont administrés 72 heures ou moins après une RSNP (niveau de preuve jugé élevé) et que l'efficacité de l'UPA n'est pas affectée par le délai entre la RSNP et son administration, si elle est administrée moins de 120 heures après une RSNP (niveau de preuve jugé modéré). Les données suggèrent également que l'efficacité des traitements au LNG ou à l'UPA relative au taux de grossesse n'est pas affectée de manière statistiquement significative selon que le traitement est administré à une femme dont l'IMC est de 25 kg/m² à 30 kg/m² comparé à une femme dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m² (niveau de preuve jugé faible), alors que l'efficacité du traitement par le LNG relative au taux de grossesse est diminuée de manière statistiquement significative lorsqu'il est administré à une femme dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² (niveau de preuve jugé faible). De plus, l'efficacité du traitement par l'UPA relative au taux de grossesse n'est pas affectée de manière statistiquement significative, selon que le traitement est administré à une femme dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² comparé à un IMC inférieur à 25 kg/m² (niveau de preuve faible). Concernant l'amorce ou la reprise rapide de la contraception hormonale à la suite d'un traitement par l'UPA, les données suggèrent que celle-ci pourrait diminuer de manière statistiquement significative l'efficacité de l'UPA relative à l'inhibition de la rupture folliculaire (RF) (niveau de preuve jugé modéré). Finalement, en ce qui concerne le profil d'innocuité du LNG et celui de l'UPA, les données suggèrent qu'ils sont similaires (niveau de preuve jugé élevé).

Les modalités d'usage concernant la posologie, les délais entre la RSNP et la prise du traitement, l'influence de la phase du cycle menstruel ou de l'IMC, les précautions, les interactions, le mode d'action, l'innocuité et la reprise de la contraception hormonale régulière provenant des documents contenant des recommandations, ont été extraites, analysées et ont fait l'objet de discussions avec les membres du comité consultatif en fonction de leurs savoirs expérientiels respectifs et des informations contextuelles propres au Québec. Un outil clinique a été élaboré par la suite.

Conclusions

La COU est, en toutes circonstances, un moyen adéquat à utiliser par une femme ayant eu une RSNP depuis moins de 5 jours. Le LNG et l'UPA sont tous les deux homologués pour la COU par Santé Canada et sont remboursés par le RPAM au Québec. Toutefois, leur prix respectif diffère, le prix courant de l'UPA étant environ trois fois supérieur à celui du LNG. Par conséquent, dans une optique d'usage optimal des médicaments, lorsque l'efficacité de deux molécules est similaire, le LNG a été indiqué, dans l'outil clinique, comme étant la molécule à privilégier. L'outil proposé se veut évolutif et devra être adapté aux nouvelles données scientifiques à mesure qu'elles seront disponibles de même qu'en fonction d'autres molécules qui pourraient recevoir éventuellement l'indication de COU.

SUMMARY

Use of ulipristal acetate or levonorgestrel as oral emergency contraception

Introduction

Emergency contraception is a complementary tool to the different regularly used contraceptive methods on the market and enables a woman who has had unprotected sexual intercourse (USI) to prevent, as far as possible, an unplanned and unwanted pregnancy. There are two types of emergency contraception: oral and intrauterine. In the case of oral emergency contraception (OEC), two drugs are recommended in the *Protocole de contraception du Québec* (Québec contraception protocol), which was published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), and they are covered by the public prescription drug insurance plan (RPAM): levonorgestrel (LNG) and ulipristal acetate (UPA).

To promote the optimal use of these drugs, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked INESSS to produce a clinical tool to guide health professionals in making the appropriate choice of an OEC, either LNG or UPA, based on the clinical situation of each requester and the different features of these contraceptives.

Methodology

The development of this clinical tool is based on the best available scientific data from a systematic review (SR) of primary studies and from clinical practice guidelines (CPGs), all of which was enhanced with legislative and organizational contextual elements specific to Québec, and with experiential knowledge provided by a number of Québec experts and clinicians who collaborated on this project.

The search for scientific information pertaining to all the research questions was conducted in several databases and was limited to certain types of publications in French or English. The literature search was conducted from each database's date of inception to September 2019 for primary studies and was limited to items published from January 2014 onwards for CPGs. A grey literature search was also conducted by consulting, among other things, the websites of the following organizations: the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom, the Haute autorité de santé (HAS) in France, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). The official monographs for the oral emergency contraceptives in question were consulted as well. Results were

independently extracted by two reviewers using pre-established grids, and for each outcome examined in the SR, the quality of all the scientific evidence was assessed according to four predetermined criteria: methodological quality, consistency, clinical impact of the intervention, and generalizability.

Results

The search for scientific information yielded 2,331 publications, from which 20 primary studies and 8 items containing recommendations on the conditions of use were selected.

The data from the systematic review suggest that when compared, LNG and UPA have similar efficacy in terms of the pregnancy rate when administered within 72 hours of USI (level of evidence considered high) and that the efficacy of UPA is not affected by the USI-treatment interval if administered less than 120 hours after USI (level of evidence considered moderate). The data also suggest that the efficacy of LNG or UPA in terms of the pregnancy rate is not statistically significantly affected when administered to a woman with a BMI of 25 kg/m² to 30 kg/m² compared to a woman with a BMI of less than 25 kg/m² (level of evidence considered low), while the efficacy of LNG in terms of the pregnancy rate is statistically significantly decreased when administered to a woman with a BMI greater than or equal to 30 kg/m² (level of evidence considered low). In addition, the efficacy of UPA in terms of the pregnancy rate is not statistically significantly affected when administered to a woman with a BMI greater than or equal to 30 kg/m² compared to a BMI of less than 25 kg/m² (low level of evidence). With respect to the initiation or rapid resumption of hormonal contraception following the administration of UPA, the data suggest that hormonal contraception may statistically significantly decrease the efficacy of UPA in inhibiting follicular rupture (FR) (level of evidence considered moderate). Lastly, the data suggest that LNG and UPA have similar safety profiles (level of evidence considered high).

The conditions of use, specifically, the dosage, the USI-treatment interval, the influence of menstrual cycle phase or BMI, the precautions, the interactions, the mechanism of action, safety, and the resumption of regular hormonal contraception, in the publications containing recommendations were extracted, analyzed, and discussed with the members of the advisory committee according to their respective experiential knowledge and in light of contextual information specific to Québec. Subsequently, a clinical tool was developed.

Conclusions

OEC is, in all circumstances, an appropriate method to be used by a woman who has had USI within the past 5 days. Both LNG and UPA are approved for OEC by Health Canada and are covered by Québec's RPAM. However, their respective prices differ, the current price of the UPA being approximately three times that of LNG. Therefore, from an optimal drug use perspective, when the efficacy of two drugs is similar, LNG is considered, in the clinical tool, the preferred one. The proposed tool is intended to be updatable and will need to be adapted to new scientific data as they become available and in light of other drugs that might eventually receive the indication of OEC.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques (Santé Canada)
CLSC	Centre local de services communautaires
COC	Contraceptif oral combiné
COU	Contraception orale d'urgence
DIU	Dispositif intra-utérin
DSG	Désogestrel
ECAA	Étude comparative avant-après
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
ECRNA	Essai clinique à répartition non aléatoire
ENCAA	Étude non comparative avant-après
ETV	Échographie transvaginale
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FRSH	Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (Royaume-Uni)
GPC	Guide de pratique clinique
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
LNG	Lévonorgestrel
OMS	Organisation mondiale de la Santé
P	Progestérone
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RCA	Rapport de cotes ajusté
RF	Rupture folliculaire
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif
RS	Revue systématique
RSNP	Relation sexuelle non protégée
uLH	LH urinaire
UPA	Acétate d'ulipristal

GLOSSAIRE

Contraception d'urgence

Utilisation d'un moyen de contraception, sous la forme d'une pilule ou d'un dispositif intra-utérin, pour prévenir une grossesse non prévue ou non désirée après un rapport sexuel non protégé.

Rupture folliculaire (RF)

Disparition brusque du follicule dominant ou réduction d'au moins 50 % de sa taille.

Dysfonction ovulatoire

Présence de RF non précédée d'un pic d'hormone lutéinisante (LH) ou précédée d'un pic de LH réduit [< 21 IU/L] ou qui n'est pas suivie par une élévation de du taux de progestérone [>12 nmol/L]).

INTRODUCTION

La disponibilité d'un arsenal de méthodes contraceptives possédant divers modes d'action, formes et spécificités permet à chacun et chacune de choisir une méthode appropriée à ses besoins. La contraception d'urgence s'ajoute à cet arsenal en permettant à une femme ayant eu une relation sexuelle non protégée (RSNP) – absence, accident ou erreur dans l'usage d'une méthode de contraception – de prévenir, autant que possible, une grossesse non planifiée [Guilbert *et al.*, 2018].

La contraception d'urgence se présente sous deux formes, soit orale ou intra-utérine. L'usage d'un dispositif intra-utérin (DIU) recouvert de cuivre est considéré comme la méthode de contraception d'urgence la plus efficace. Toutefois, certaines contraintes rendent l'accès à cette dernière difficile dans le contexte actuel au Québec [INESSS, 2018]. La contraception orale d'urgence (COU) est, quant à elle, plus accessible et deux molécules sont présentement recommandées dans le protocole de contraception du Québec publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [Guilbert *et al.*, 2018] et remboursées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), à savoir 1) le lévonorgestrel (LNG) et l'acétate d'ulipristal (UPA) [Guilbert *et al.*, 2018; INESSS, 2018].

Le LNG et l'UPA appartiennent à deux classes de médicaments différentes. Le LNG est un progestatif de synthèse (hormone stéroïdienne) dont l'action est similaire à celle de la progestérone alors que l'UPA est un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone. Cependant, le résultat obtenu à la suite du traitement par l'une ou l'autre de ces deux molécules est similaire, soit principalement d'affecter le développement folliculaire et de retarder ou d'inhiber la rupture folliculaire (RF) et ainsi différer ou empêcher l'ovulation [Raymond *et al.*, 2015].

Le LNG et l'UPA sont approuvés par Santé Canada et indiqués pour prévenir la grossesse dans les 72 premières heures suivant une RSNP et tous deux semblent avoir un profil d'innocuité semblable [Santé Canada, 2019]. Bien que le LNG soit utilisé fréquemment de 72 à 120 heures après une RSNP, seul l'UPA est indiquée par Santé Canada dans cette situation clinique [Laboratoire HRA Pharma, 2016].

En décembre 2018, dans le cadre de l'évaluation d'Ella^{MC} (UPA) à des fins d'inscription sur la liste des médicaments remboursés par le RPAM, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) concluait à une efficacité et à une innocuité similaires de l'UPA et du LNG. Par contre, en partie en raison d'un coût plus élevé de l'UPA, l'INESSS jugeait que l'UPA ne constituait pas une stratégie efficace pour la contraception orale d'urgence, mais recommandait tout de même son inscription en raison d'une valeur thérapeutique démontrée et des répercussions d'une grossesse non désirée, tant sur la santé et le bien-être de la femme que sur son environnement et sur le système de soins de santé [INESSS, 2018]. Pour favoriser un usage optimal de ces médicaments, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'INESSS de produire un outil clinique pour guider les professionnels de la santé dans le choix d'une COU, soit le LNG ou l'UPA, en fonction de la situation clinique des patientes et des différentes caractéristiques de chacun de ces contraceptifs.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Question d'évaluation

Quelles sont les caractéristiques de l'acétate d'ulipristal et du lévonorgestrel qui pourraient permettre au professionnel de la santé de prendre une décision éclairée quant au choix d'une contraception orale d'urgence à proposer aux femmes aptes à procréer, ayant eu une relation sexuelle non protégée?

1.2. Questions de recherche

Les questions de recherche 1 et 2 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO présenté ci-dessous.

PICO
Population : Femme apte à procréer
Intervention : Contraception orale d'urgence par l'acétate d'ulipristal ou le lévonorgestrel
Comparateur : Autres options thérapeutiques, placebo ou absence de traitement
Résultats d'intérêts (Outcomes) : Efficacité, innocuité

Efficacité

Question 1 : Quelle est l'efficacité de l'UPA et celle du LNG lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte de contraception orale d'urgence, comparés entre eux, à d'autres contraceptifs d'urgence ou à l'absence de contraception, chez les femmes aptes à procréer?

Innocuité

Question 2 : Quelle est l'innocuité de l'UPA et celle du LNG lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte de contraception orale d'urgence, comparés entre eux, à d'autres contraceptifs d'urgence ou à l'absence de contraception, chez les femmes aptes à procréer?

La question de recherche 3 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH présenté ci-dessous.

PIPOH
<p>Population : Femme apte à procréer ayant eu une RSNP</p> <p>Intervention : Sélection de la contraception orale d'urgence appropriée</p> <p>Professionnels : Professionnel de la santé habilité à prescrire la contraception d'urgence</p> <p>Objectifs : Modalités d'usage de l'acétate d'ulipristal et du lévonorgestrel, sur une période de 0 à 120 heures après une RSNP</p> <p>Lieu de l'intervention (<i>Health care setting</i>) : Clinique externe, groupe de médecine de famille (GMF), centre hospitalier, urgence, pharmacie, milieu scolaire</p>

Modalités d'usage

Question 3 : Quelles sont les caractéristiques et modalités d'usage de l'UPA et du LNG lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte de contraception orale d'urgence chez les femmes aptes à procréer ayant eu une RSNP au cours des 120 heures précédentes en ce qui concerne les aspects suivants :

- les posologies recommandées;
- les populations et les conditions particulières dans lesquelles l'UPA ou le LNG ne sont pas recommandés (p. ex. : poids, indice de masse corporelle (IMC), état de santé, médication);
- les contre-indications à retenir et les précautions à prendre;
- les critères d'amorce (p. ex. : temps écoulé après une RNSP, taux d'hormone lutéinisante (LH), moment du cycle) et les critères de suivi d'un traitement (p. ex. : reprise d'un autre contraceptif hormonal, retour des menstruations).

Aspects complémentaires à documenter en cours de projet

En plus de la consultation des différentes parties prenantes, l'INESSS réalisera des revues descriptives pour mieux comprendre l'organisation des soins et des services et la pratique ayant cours au Québec concernant la contraception d'urgence. Les aspects suivants y seront documentés :

- les facteurs facilitants et contraignants pour les patientes (p. ex. : accessibilité, coût, remboursement, suivi nécessaire);
- les défis organisationnels des soins de santé.

1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques

Les méthodes utilisées pour traiter les trois questions de recherche comprennent une revue systématique de la littérature scientifique, de la littérature grise et de la littérature non scientifique ainsi que la consultation d'un comité consultatif.

1.3.1 Repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL; EBSCO).

Pour traiter les questions de recherche 1 et 2, une recherche d'études scientifiques a été effectuée à partir de la date de création de chaque base de données jusqu'à septembre 2019 (voir le tableau 1). Pour traiter la question 3, une recherche additionnelle de documents présentant des recommandations, dont les guides de pratique clinique (GPC), et couvrant la période de janvier 2014 à septembre 2019 (voir le tableau 2) a été effectuée. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée pour repérer les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google.

Une recherche manuelle de la littérature a été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ainsi que les sites d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. La liste des organismes est présentée dans l'annexe A.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, soit la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et Santé Canada, ont été consultés. Les monographies officielles des contraceptifs oraux d'urgence concernés et homologués par Santé Canada ont également été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, de l'electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS).

Des sites regroupant des thèses ont été consultés de même que ceux contenant des informations sur les études scientifiques actuellement en cours (annexe A). Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS et de l'INSPQ, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, ont été consultés. Les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du RPAM ont également été consultées durant les travaux.

Pour obtenir un complément d'information sur la prise en charge des femmes qui allaitent, le personnel du centre Info-Médicaments en allaitement et grossesse (IMAGe) du CHU Sainte-Justine a été consulté.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour y repérer les références d'autres documents pertinents.

1.3.1.1. Documentation de la recherche de la littérature

Le spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) attiré au projet a documenté le processus de recherche de la littérature (annexe A).

1.3.1.2. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature

Une mise à jour de la recherche de la littérature a été effectuée avant la publication de l'outil. Le professionnel scientifique a analysé les résultats de cette mise à jour et, lorsqu'il le jugeait nécessaire, a intégré les données au document.

1.3.2. Sélection des publications

La sélection des documents repérés lors de la recherche de l'information scientifique pour traiter les trois questions de recherche a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques (SG et JL), selon les critères de sélection présentés aux tableaux 1 et 2. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième personne (FSP). Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection des documents a été effectuée en contactant, lorsque cela était possible ou nécessaire, les auteurs de la publication en question.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Femmes aptes à procréer
INTERVENTION	Contraception orale d'urgence par l'UPA ou le LNG
COMPARATEURS	Autres options thérapeutiques ou absence de traitement
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	Taux de grossesse, inhibition de la rupture folliculaire (RF), retard de l'ovulation, effets indésirables, effet du poids ou de l'indice de masse corporelle (IMC), reprise ou amorce de la contraception hormonale
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE / TYPE DE DOCUMENT	Revue systématique (RS) comportant ou non une méta-analyse Essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), étude comparative avant-après (ECAA), étude non comparative avant-après (ENCAA) Étude observationnelle (étude de cohorte, étude cas témoins)
ANNÉES DE PUBLICATION	Date de création des bases de données à septembre 2019

CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Sujets non humains
INTERVENTION	Étude ayant recours à des interventions multimodales et dans laquelle il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à l'UPA ou au LNG
LANGUE	Autre que le français et l'anglais

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents présentant des recommandations

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Femmes aptes à procréer ayant eu une RSNP depuis 120 heures ou moins
INTERVENTION	Contraception orale d'urgence par l'UPA ou le LNG
PROFESSIONNELS	Médecins spécialistes, médecins généralistes, pharmaciens, infirmières
RÉSULTATS D'INTÉRÊT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recommandations d'usage ▪ Posologies ▪ Conditions particulières (p. ex. : poids, IMC, état de santé, médication) ▪ Contre-indications et précautions à prendre ▪ Critères d'amorce, de suivi
MILIEU ET CONTEXTE	Clinique externe, centre local de services communautaires (CLSC), clinique jeunesse, GMF, centre hospitalier, urgence, pharmacie, milieu scolaire
ANNÉES DE PUBLICATION	Janvier 2014 à septembre 2019
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Femmes aptes à procréer ayant eu une RSNP depuis plus de 120 heures
LANGUE	Autre que le français et l'anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document présentant des recommandations dont la qualité méthodologique, évaluée à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II, est jugée insuffisante

1.3.2.1. Gestion des références

La gestion des références a été faite à l'aide du logiciel bibliographique EndNote. Les études ont été classées par groupes définis selon les questions de recherche ou les résultats d'intérêt. Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique dédié au projet et dont la gestion est assurée par les membres de l'équipe de projet.

1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique des publications

Les publications sélectionnées ont été évaluées indépendamment par deux évaluateurs (SG et JL ou MG). En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième évaluateur a été sollicité (FSP). L'outil d'évaluation critique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) [2014] a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des études primaires sélectionnées. La qualité méthodologique des revues systématiques a été évaluée à l'aide de l'outil R-AMSTAR (Revised – A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) [Kung *et al.*, 2010], et celles des documents comportant des lignes

directrices, à l'aide de l'outil AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [Brouwers *et al.*, 2010].

1.3.4. Procédure d'extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données issues de la littérature a été effectuée par un professionnel scientifique (SG) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième professionnel scientifique (JL). Pour pallier le manque de données pertinentes, du point de vue de l'analyse, dans certains documents, les auteurs de ces derniers ont été contactés lorsque cela était nécessaire. Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès était réservé aux membres de l'équipe de projet.

1.3.5. Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique et l'information clinique extraites ont été synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble de l'information a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui a été présentée en fonction de chacun des résultats d'intérêt, le cas échéant.

1.3.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans l'annexe B. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible ou insuffisant.

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 3). La qualité des données scientifiques a été jugée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature ayant servi à répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE	DÉFINITION
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.4. Méthodes de collecte et de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Un outil clinique élaboré par l'INESSS est le fruit de la triangulation des données issues de la littérature scientifique à l'aide du savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec.

1.4.1. Stratégie de collecte de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

L'information contextuelle et expérientielle a été obtenue principalement par la consultation des membres du comité consultatif et de futurs utilisateurs de l'outil. La composition du comité consultatif, du groupe de lecteurs externes et du panel de futurs utilisateurs est présentée dans les pages liminaires du présent document.

Le comité consultatif, formé par l'INESSS, était composé de professionnels de la santé travaillant quotidiennement avec les méthodes de contraception. Les membres ont été réunis à deux reprises au cours du projet et ceux-ci ont été consultés quelques fois par courriel. Le mandat du comité consultatif était d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, des connaissances d'expert, des opinions ou des points de vue essentiels à la réalisation des travaux.

1.4.2. Type de synthèse

Pour traiter la question de recherche 3 ainsi que les aspects complémentaires à documenter, une synthèse narrative de l'information contextuelle et du savoir expérientiel a été effectuée.

1.4.3. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

Les consultations et les rencontres avec le comité consultatif ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer.

1.4.4. Confidentialité et aspects éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chacun des collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.4.4.1. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce projet ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, professionnels, relationnels ou de toute autre nature. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une telle situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Chaque déclaration a été faite à l'aide du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.

Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les mesures à appliquer selon la situation déclarée. Aucune mesure particulière n'a dû être appliquée dans le cadre du présent projet.

L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence.

1.5. Validation par les pairs

La version préliminaire de l'outil a été transmise à trois réviseurs scientifiques externes possédant une expertise en matière de contraception pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des documents. Leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document et leurs commentaires (annexe J) ont été analysés et intégrés au rapport, le cas échéant, par l'équipe de projet.

2. RÉSULTATS

2.1. Revue systématique – Études primaires

2.1.1. Description des publications retenues

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 2 331 publications, parmi lesquelles 20 études primaires ont été retenues :

- 6 ECRA [Brache *et al.*, 2015; Brache *et al.*, 2010; Palomino et Devoto, 2010; Croxatto *et al.*, 2004; Durand *et al.*, 2001; Stratton *et al.*, 2000];
- 2 ENCAA [Edelman *et al.*, 2018; Durand *et al.*, 2010];
- 5 réanalyses ou une combinaison de données primaires déjà publiées, sans recherche systématique [Festin *et al.*, 2017; Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015; Kapp *et al.*, 2015; Moreau et Trussell, 2012; Glasier *et al.*, 2011];
- 5 revues systématiques (RS) [Shen *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2017; Jatlaoui et Curtis, 2016; Peck *et al.*, 2016; Salcedo *et al.*, 2013];
- 2 études de cohorte prospective [Noé *et al.*, 2011; Noé *et al.*, 2010].

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux (annexe C), la liste des publications incluses et exclues (annexe D) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (annexe E) et de la preuve scientifique (annexe F) sont présentés dans les annexes de ce rapport.

2.1.2. Efficacité

L'efficacité de la COU peut être influencée par trois principaux facteurs, à savoir le délai entre la RSNP et la prise du traitement, la phase du cycle menstruel au moment du traitement et l'IMC ou le poids [Shen *et al.*, 2019; Jatlaoui et Curtis, 2016; Peck *et al.*, 2016].

2.1.2.1. Effet du délai entre la RSNP et le traitement

Une revue systématique avec méta-analyse dont la qualité méthodologique est jugée adéquate a été repérée [Shen *et al.*, 2019]. Étant donné qu'elle répondait complètement à la question de recherche, cette RS a été retenue et actualisée en vérifiant si de nouvelles études primaires pertinentes avaient été réalisées à partir de l'année 2017, soit après la période de recherche couverte par cette étude. Aucune étude additionnelle n'a satisfait ce critère d'inclusion. Ainsi, parmi les 20 articles scientifiques retenus lors de la recherche d'information scientifique, seule la revue systématique de Shen traitait de l'influence du délai entre la RSNP et la prise du traitement et sur l'efficacité de la COU [Shen *et al.*, 2019].

- Shen, J. *et al.* (2019)

Dans leur revue systématique, Shen et ses collaborateurs ont retenu deux ECRA [Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006] pour évaluer l'effet du délai entre la RSNP et la prise de la COU sur le risque de grossesse [Shen *et al.*, 2019]. Une certaine hétérogénéité méthodologique est constatée entre ces deux ECRA : la première évalue le risque de grossesse lorsque les délais sont de 0 à 72 heures entre la RSNP et la prise d'UPA (50 mg non micronisés) ou de LNG (2 comprimés de 0,75 mg pris à un intervalle de 12 heures) [Creinin *et al.*, 2006], alors que la seconde évalue le même risque, mais lorsque les délais sont de 0 à 120 heures entre la RSNP et la prise d'UPA (30 mg micronisés) ou de LNG (dose unique de 1,5 mg) [Glasier *et al.*, 2010].

Au regard du nombre de grossesses observé, lorsque toutes les données sont comparées entre elles, sans distinction des délais, soit le temps écoulé depuis la RSNP, une différence statistiquement significative est observée (risque relatif (RR) = 0,59; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,35 à 0,99; $p = 0,044$) en faveur du traitement par l'UPA (tableau 4). Toutefois, lorsque les délais entre la RSNP et la prise du traitement sont comparés par tranche de 24 heures, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le LNG et l'UPA dans chacune des tranches. De plus, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le traitement par l'UPA et celui par le LNG lorsque les résultats obtenus dans un délai allant de 0 à 72 heures et dans un délai allant de 0 à 120 heures entre la RSNP et la prise du traitement sont comparés (tableau 4), ces dernières données provenant toutefois d'un seul ECRA [Glasier *et al.*, 2010].

Dans une analyse de sous-groupe, les auteurs ont examiné 7 ECRA pour comparer l'efficacité du traitement par le LNG en fonction de différents délais entre la RSNP et la prise du traitement [Dada *et al.*, 2010; Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006; Hamoda *et al.*, 2004; Von Hertzen *et al.*, 2002; WHO, 1998; Ho et Kwan, 1993]. Aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsque les délais de 0 à 24 heures, de 24 à 48 heures et de 48 à 72 heures sont comparés entre eux (tableau 4). Toutefois, lorsqu'un délai élargi de 0 à 72 heures est comparé à un délai de 72 heures et plus, une différence statistiquement significative est observée à l'avantage de l'utilisation du LNG moins de 72 heures après une RSNP (RR = 0,51; IC à 95 % : 0,31 à 0,84; $p = 0,0087$). Toutefois, une hétérogénéité entre les études est observée concernant ce résultat ($I^2 = 59\%$) et un seul des 4 ECRA retenus dans l'analyse (dont le poids est de 37,9 % dans la méta-analyse) montrait une différence statistiquement significative avant la combinaison des données dans la méta-analyse [Dada *et al.*, 2010]. Pour effectuer la même analyse de sous-groupe en fonction du traitement par l'UPA, 2 ECRA ont été retenues par Shen [Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006]. Aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsque les résultats obtenus dans les délais de 0 à 24 heures, de 24 à 48 heures et de 48 à 72 heures sont comparés entre eux, de même que lors de la comparaison des résultats obtenus dans un délai élargi, moins de 72 heures comparativement à plus de 72 heures (tableau 4).

Tableau 4 Effet du délai entre la RSNP et la prise d'une COU sur les taux de grossesse

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Délai (X) entre la RSNP et la prise de la COU								
0 < X ≤ 24 h	UPA	LNG	2 ECRA	1 185	0,40 (0,15 – 1,05)	8 %	0,064	Différence non statistiquement significative.
24 < X ≤ 48 h	UPA	LNG	2 ECRA	1 213	1,33 (0,59 – 3,00)	0 %	0,490	Différence non statistiquement significative.
48 < X ≤ 72 h	UPA	LNG	2 ECRA	846	0,34 (0,11 – 1,06)	9 %	0,064	Différence non statistiquement significative.
72 < X ≤ 96 h	UPA	LNG	1 ECRA	136	0,23 (0,01 – 4,73)	s. o.	0,34	Différence non statistiquement significative.
96 < X ≤ 120 h	UPA	LNG	1 ECRA	67	0,32 (0,01 – 7,68)	s. o.	0,49	Différence non statistiquement significative.
0 < X ≤ 72 h	UPA	LNG	2 ECRA	3 245	0,63 (0,37 – 1,07)	0 %	0,089	Différence non statistiquement significative.
0 < X ≤ 120 h	UPA	LNG	1 ECRA	1 899	0,61 (0,32 – 1,15)	s. o.	0,127*	Différence non statistiquement significative. Note : Données extraites de Glasier et al., 2010, issues de l'analyse 16.1
Tous délais confondus	UPA	LNG	2 ECRA	3 448	0,59 (0,35 – 0,99)	0 %	0,044	Différence statistiquement significative en faveur de l'usage de l'UPA. Limite : Les données extraites de Glasier et al., 2010 couvrent un délai pouvant aller jusqu'à 120 heures alors celles de Creinin et al., 2006 concerne un délai pouvant aller jusqu'à 72 heures.
Délai (X) entre la RSNP et la prise du LNG								
LNG	X ≤ 24 h	X > 24-48 h	4 ECRA	2 336	0,93 (0,50 – 1,73)	0 %	0,82	Différence non statistiquement significative.
	X ≤ 24 h	X > 48-72 h	3 ECRA	1 646	0,60 (0,31 – 1,19)	49 %	0,15	Différence non statistiquement significative.
	X > 24-48 h	X > 48-72 h	3 ECRA	1 551	0,54 (0,27 – 1,11)	0 %	0,094	Différence non statistiquement significative.
	X < 72 h	X > 72 h	4 ECRA	7 453	0,51 (0,31 – 0,84)	59 %	0,008 7	Différence statistiquement significative à l'avantage de l'usage du LNG à l'intérieur d'un délai de 72 heures après une RSNP.

Tableau 4 Effet du délai entre la RSNP et la prise d'une COU sur les taux de grossesse (suite)

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Délai (X) entre la RSNP et la prise de l'UPA								
UPA	X ≤ 24 h	X > 24-48 h	2 ECRA	1 182	0,42 (0,16 – 1,12)	58 %	0,083	Différence non statistiquement significative
	X ≤ 24 h	X > 48-72 h	2 ECRA	1 022	0,84 (0,24 – 2,95)	0 %	0,78	Différence non statistiquement significative
	X > 24-48 h	X > 48-72 h	2 ECRA	1 034	2,29 (0,77 – 6,82)	5 %	0,14	Différence non statistiquement significative
	X < 72 h	X > 72 h	1 ECRA	970	4,66 (0,28 – 77,39)	s. o.	0,28	Différence non statistiquement significative

COU : Contraception orale d'urgence; LNG : Lévonorgestrel; UPA : Acétate d'ulipristal; RR : risque relatif; IC : Intervalle de confiance; RSNP : Relation sexuelle non protégée; s. o. : sans objet;

* Calculé par l'INESSS à l'aide de MedCalc® Software (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

En résumé

- Lorsqu'ils sont comparés, les traitements par le LNG et par l'UPA possèdent un effet similaire sur les taux de grossesse s'ils sont administrés 72 heures ou moins après une RSNP.
(Niveau de preuve élevé)
- Lorsqu'ils sont comparés, les traitements par le LNG et par l'UPA possèdent un effet similaire sur les taux de grossesse s'ils sont administrés 120 heures ou moins après une RSNP.
(Niveau de preuve modéré)
- L'efficacité du LNG est plus élevée lorsqu'il est administré 72 heures ou moins après une RSNP que s'il est administré après plus de 72 heures.
(Niveau de preuve modéré)
- L'efficacité du traitement par l'UPA n'est pas affectée par le délai entre la RSNP et son administration, s'il est administré moins de 120 heures après une RSNP.
(Niveau de preuve modéré)

2.1.2.2. Effet de la phase du cycle menstruel au moment du traitement

La période de fertilité de la femme se situe généralement entre 5 jours avant et 1 jour après l'ovulation, en majeure partie en raison de la durée de vie des spermatozoïdes après une RSNP (5 jours) et de l'ovocyte après l'ovulation (12 à 24 heures) [Black *et al.*,

2015; Jamin, 2015]. Dans la période qui suit l'ovulation, aucun effet sur le risque de grossesse n'a été démontré, autant par le LNG que par l'UPA [Brache *et al.*, 2013; Noé *et al.*, 2011; Novikova *et al.*, 2007], suggérant que leur mode d'action impliquerait la prévention de la fécondation. Le principal mode d'action supposé serait d'affecter le développement folliculaire et de retarder ou d'inhiber la RF et ainsi différer ou empêcher l'ovulation [Black *et al.*, 2015]. Par contre, certaines études suggèrent que les COU pourraient également affecter la contractilité musculaire des trompes de Fallope, les concentrations de glycodéline-A, la viscosité du mucus cervical et l'endomètre [Black *et al.*, 2015; Gemzell-Danielsson *et al.*, 2013; Noé *et al.*, 2010].

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 9 études traitant du retard ou de l'inhibition de la RF, soit en fonction de la taille du follicule dominant ou soit en fonction de la poussée de LH au moment du traitement dont 5 ECRA [Brache *et al.*, 2010; Palomino et Devoto, 2010; Croxatto *et al.*, 2004; Durand *et al.*, 2001; Stratton *et al.*, 2000], 1 ENCAA [Durand *et al.*, 2010], 2 études de cohorte [Noé *et al.*, 2011; Noé *et al.*, 2010] et 1 revue systématique [Peck *et al.*, 2016].

- Stratton, P. *et al.* (2000)

Dans la première étude retenue, Stratton et ses collaborateurs comparent l'effet d'un placebo et celui de l'UPA sur le temps nécessaire avant la rupture du follicule dominant [Stratton *et al.*, 2000]. Dans cet ECRA à double insu comprenant 44 participantes, le traitement était administré avant la poussée de LH et lorsque le follicule dominant atteignait un diamètre de 14 à 16 millimètres. Chaque participante était observée pendant trois cycles menstruels consécutifs, le premier et le troisième cycle étant destinés à documenter le cycle menstruel de la participante, et le second cycle étant celui du traitement par placebo ou par l'UPA. Dans le groupe ayant reçu le placebo, la RF a eu lieu en moyenne 5,8 jours après le traitement, alors qu'à la suite du traitement par l'UPA (50 mg ou 100 mg), la RF s'est produite en moyenne 10,3 jours et 12,7 jours après le traitement, respectivement (tableau 5). Une tendance dépendante de la dose, statistiquement significative ($p < 0,0001$; analyse de variance avec ANOVA), a été observée quant à la capacité de l'UPA à retarder la RF.

Dans l'étude, un nombre suffisant de participantes ont été recrutées pour obtenir une puissance statistique de 90 % et un seuil de signification bilatéral de 5 %. Toutefois, il aurait été pertinent d'effectuer une analyse statistique (autre qu'une tendance) entre les traitements afin de déterminer la significativité des différences observées entre les résultats.

Tableau 5 Effet de l'UPA sur la rupture folliculaire (RF) – Stratton *et al.*, 2000

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats			
					Placébo	UPA		p
						50 mg	100 mg	
Stratton <i>et al.</i> (2000) États-Unis (Période non précisée)	ECRA, à double insu (Nombre de sites non précisé)	<p>Critères d'inclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes en bonne santé âgées de 18 à 43 ans Cycle menstruel régulier (24 à 37 jours) et phase lutéale inférieure à 9 jours IMC normal \pm 20 % Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale (ligature), l'usage d'une méthode barrière, un conjoint vasectomisé ou par abstinence <p>Critères d'exclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse Utilisation d'un DIU, de contraception hormonale ou de glucocorticoïde au cours des 3 mois précédant l'étude <p>Nb de participantes initial: 51 Nb de participantes randomisées : 45 Nb de participantes final : 44</p> <p>Âge moyen (étendue) : 33 ans (21-42) IMC moyen (étendue) : 24,2 kg/m² (17,4-28,5)</p> <p>Nb de participantes par groupe inclus dans l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placébo : 12 - 50 mg : 11 - 100 mg : 10 	<p>Traitement : Placébo ou UPA (10 mg, 50 mg ou 100 mg)</p> <p>Les femmes ont reçu l'UPA ou un placebo lorsque le follicule dominant avait atteint un diamètre de 14 mm à 16 mm avant la poussée de LH.</p> <p>Les femmes ont participé à l'étude pendant trois cycles menstruels consécutifs. Le premier et le troisième étaient destinés à documenter la durée du cycle menstruel et l'ovulation, tandis que le second était le cycle de traitement.</p> <p>Au cours du premier cycle, la concentration plasmatique de P a été mesurée une semaine après la poussée de LH urinaire rapportée. La LH sérique a été mesurée par radio-immunoessai.</p> <p>Le jour de l'ovulation a été défini rétrospectivement comme le jour de l'élargissement folliculaire dominant, suivi le lendemain d'une réduction de 50 % de la taille du follicule dominant ou de sa disparition. L'ETV a été utilisée pour évaluer le diamètre moyen du follicule dominant.</p>	Temps écoulé (jours) entre la prise du traitement et la RF (\pm ET)	5,8 \pm 0,6	10,3 \pm 1,2	12,7 \pm 1,0	p < 0,0001*

DIU : Dispositif intra-utérin; ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; ET : Écart type; ETV : Échographie transvaginale; LH : Hormone lutéinisante; P : Progestérone; UPA : acétate d'ulipristal.
 *Analyse de la variance (ANOVA) de la tendance.

- Durand, M. *et al.* (2001)

Dans la seconde publication retenue, Durand et ses collaborateurs comparent l'effet d'un traitement par le LNG sur l'inhibition de la RF selon le moment où, dans la phase folliculaire d'un cycle menstruel, ce traitement est administré [Durand *et al.*, 2001]. Dans cet ECRA comprenant 45 participantes, le traitement était administré soit le 10^e jour du cycle menstruel (groupe A), soit immédiatement après la détection de LH urinaire (groupe B), soit 48 heures après la détection positive de LH urinaire (groupe C) ou soit 3 ± 1 jours avant la poussée de LH (groupe D). Chacune des participantes a été admise dans l'étude au cours des 10 premiers jours de son cycle menstruel. L'étude a été conduite sur une période de 2 cycles consécutifs, un cycle sans traitement (cycle témoin) et un cycle où le traitement est administré. Chaque patiente était son propre contrôle.

Durant le cycle témoin, une RF a été observée chez toutes les participantes, alors que dans le groupe A, 80 % des participantes ont présenté des signes d'inhibition de RF (tableau 6). Dans les groupes B, C et D, aucune inhibition de RF n'a été observée. Lorsque la RF est analysée en fonction de la poussée de LH, une inhibition de 46,2 % (groupe A et D; 12/26) est observé lorsque le traitement est administré avant l'apparition de la poussée, alors qu'aucune inhibition n'est observée après la poussée (groupe B; 0/11) ou après l'ovulation (groupe C; 0/11). Un rapport de cotes (RC), calculé par l'INESSS, de 0,0127 (IC à 95 % : 0,001 à 0,229; $p = 0,0031$) semble indiquer une différence statistiquement significative à l'avantage de l'utilisation du LNG avant l'apparition de la poussée de LH.

Cette étude présente toutefois des limites. D'abord, aucune évaluation de la puissance statistique de l'étude ou d'analyse statistique des différences n'a été effectuée par les auteurs, ce qui soulève des questions sur la validité de la taille de l'échantillon. De plus, un déséquilibre est constaté dans les groupes à l'étude, qui comptent de 8 à 15 participantes. Enfin, le protocole a été modifié au cours de l'analyse des résultats par l'ajout du groupe D, qui n'était pas prévu au départ.

- Croxatto, H.B. *et al.* (2004)

Croxatto et ses collaborateurs comparent l'effet d'un placebo et celui du traitement par le LNG sur la rupture du follicule dominant ainsi que sur la fonction ovulatoire dans les 5 jours suivant le traitement [Croxatto *et al.*, 2004]. Dans cet ECRA à double insu, qui comporte un schéma d'expériences croisées, 57 participantes ont été traitées soit par un placebo, soit par un traitement standard par LNG (2 doses de 0,75 mg prises à un intervalle de 12 heures), soit un traitement par une dose unique de LNG (0,75 mg). Chaque participante était suivie pendant 5 cycles menstruels consécutifs. Les traitements étaient administrés lors des cycles 1, 3 et 5, alors que les cycles 2 et 4 correspondaient à des cycles de repos pendant lesquels les participantes ne recevaient aucun traitement. Chaque participante a été affectée à un groupe, selon le diamètre de son follicule dominant au moment du traitement, soit 12 mm à 14 mm, 15 mm à 17 mm ou supérieur ou égal à 18 mm (tableau 7). Pour mesurer les niveaux de LH et de progestérone sérique, un échantillon sanguin a été prélevé avant le début du traitement puis prélevé quotidiennement durant les 5 jours suivants, puis 2 fois par semaine

jusqu'aux menstruations. Pendant 5 jours après le traitement, la présence de RF (disparition brusque du follicule dominant ou réduction de sa taille d'au moins 50 %) était examinée chez les participantes, de même que la présence de dysfonction ovulatoire (présence de RF qui n'est pas précédée d'un pic de LH, qui est précédée d'un pic de LH réduit [< 21 IU/l] ou qui n'est pas suivie par une élévation du taux de progestérone [> 12 nmol/l]).

Tout d'abord, les résultats de cette étude montrent une diminution, non statistiquement significative, du nombre de participantes qui présentent une RF à la suite d'un traitement standard par le LNG, comparativement à celles qui ont reçu un placebo (44 % contre 36 %) (tableau 7). Lorsque ce résultat est analysé en fonction du diamètre du follicule dominant, l'augmentation de l'inhibition de la RF à la suite d'un traitement standard, en comparaison d'un placebo, est observée uniquement chez les participantes du groupe où le diamètre du follicule dominant est de 12 mm à 14 mm (83 % contre 56 %), sans toutefois être statistiquement significative. Chez les participantes traitées par le LNG à la dose usuelle, comparativement à celles qui ont reçu un placebo, une augmentation statistiquement significative de la proportion totale de dysfonction ovulatoire a été observée (35 % contre 5 %; $p < 0,001$). Lorsque ce résultat est analysé en fonction du diamètre du follicule dominant, une différence statistiquement significative dans les résultats sur la dysfonction ovulatoire entre le traitement usuel et le placebo est observée uniquement dans le groupe où le diamètre du follicule dominant est de 15 mm à 17 mm (55 % contre 9 %; $p = 0,003$). Finalement, lorsque les deux résultats sont combinés (RF et dysfonction ovulatoire), une différence statistiquement significative est observée entre le traitement standard et le placebo dans le groupe où le diamètre du follicule dominant est de 15 mm à 17 mm (91 % contre 45 %; $p = 0,003$) ainsi qu'en ce qui concerne l'ensemble des participantes (79 % contre 41 %; $p < 0,001$) (tableau 7). Lorsque les auteurs analysent la RF en fonction de la poussée de LH, ils constatent qu'en ce qui concerne les 20 RF survenues lors des traitements par le LNG, 16 RF ont été constatées chez des participantes dont le traitement avait été administré après la poussée de LH alors que dans les 4 autres cas, la poussée de LH a débuté très rapidement après le traitement.

Aucune évaluation de la puissance statistique n'a été effectuée par les auteurs et la méthode d'analyse statistique utilisée, soit le test exact de Fisher, aurait pu être plus appropriée (p. ex. : test de McNemar) pour des échantillons appariés et un schéma d'expériences croisées. L'effet d'une dysfonction ovulatoire sur le risque de grossesse n'est pas clairement défini et rend difficile l'évaluation de ce résultat d'intérêt.

Tableau 6 Effet du LNG sur la RF – Durand *et al.*, 2001

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats	
					Inhibition de la RF	P vs contrôle
Durand <i>et al.</i> (2001) Mexique (Période non précisée)	ECRA (1 site)	<p>Critères d'inclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes âgées de 29 à 35 ans en bonne santé; Cycle menstruel régulier (25 à 32 jours); Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale. <p>Critères d'exclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilisation de contraception hormonale au cours des 6 mois précédant l'étude; Utilisation d'une médication au cours des 6 mois précédant l'étude. <p>Nb de participantes initial : 45 Âge moyen : 31,0 ans</p> <p>Nb de participantes groupe initial : Groupe A : 15 Groupe B : 15 Groupe C : 15</p> <p>IMC moyen (kg/m²) : Groupe A : 27,7 ± 3,8 Groupe B : 25,9 ± 4,9 Groupe C : 26,8 ± 3,3</p> <p>Durée moyenne des 3 cycles précédents : Groupe A : 28,7 ± 2,0 jours Groupe B : 28,8 ± 1,5 jours Groupe C : 28,9 ± 2,4 jours</p> <p>Modification du nombre de participantes dans les groupes : Groupe A : 15 Groupe B : 11 Groupe C : 11 Groupe D : 8</p>	<p>Traitement : deux doses de 0,75 mg de LNG prises à un intervalle de 12 heures</p> <p>Chacune des participantes a été admise au cours des 10 premiers jours de son cycle menstruel. L'étude a été conduite sur une période de 2 cycles consécutifs, un cycle témoin et un cycle au cours duquel le traitement a été administré. Avant le cycle témoin, les femmes ont été réparties aléatoirement dans trois groupes différents :</p> <p>Groupe A : première dose de traitement donnée le matin du jour 10 du cycle Groupe B : traitement administré immédiatement après la détection positive de LH urinaire Groupe C : traitement 48 heures après la détection positive de LH urinaire Groupe D : 4 participantes de chacun des groupes B et C ayant reçu le traitement 3 ± 1 jours avant la poussée de LH</p> <p>Au cours des deux cycles, il a été demandé à chacune des participantes de surveiller leur LH urinaire tous les matins, et ce, à partir du 11^e jour de leur cycle menstruel jusqu'à ce que la présence de LH soit détectée. À ce moment-là, une ETV était effectuée quotidiennement jusqu'à ce que la RF soit observée. Des échantillons sanguins quotidiens ont été prélevés à partir du jour de la détection positive de LH dans l'urine jusqu'au début de la menstruation. La LH sérique a été mesurée par immunoessai.</p>	<p><u>Groupe témoin :</u> 0/45 (0 %)</p> <p><u>Groupe A :</u> 12/15 (80 %)</p> <p><u>Groupe B :</u> 0/11 (0 %)</p> <p><u>Groupe C :</u> 0/11 (0 %)</p> <p><u>Groupe D :</u> 0/8 (0 %)</p> <p>Avant poussée LH (groupe A + B) : 12/26 (46,2 %)</p> <p>Total : 12/45 (27 %)</p>	<p>ND</p> <p>p = 0,0031*</p> <p>p = 0,0158**</p>	

ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; ETV : échographie transvaginale; IMC : indice de masse corporelle; LNG : Lévonorgestrel; LH : Hormone lutéinisante; ND : Non disponible; Calcul d'un rapport de cotes (RC) par l'INESSS : *RC = 0,0127 (IC à 95 % : 0,001 à 0,229); p = 0,0031; ** RC = 0,0295 (IC à 95 % : 0,002 à 0,515); calculé à l'aide de MedCalc® Software (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Tableau 7 Effet du LNG sur la RF – Croxatto et al., 2004

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats			
					Placébo	Traitement standard	Dose unique	p vs placebo
Croxatto et al. (2004) Chili, République dominicaine (Période non précisée)	ECRA, à double insu, schéma d'étude croisée (2 sites)	<p>Critères d'inclusion des participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes adultes en bonne santé; Cycle menstruel régulier lors des 3 mois précédant l'étude; Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale ou l'usage d'un DIU. <p>Critères d'exclusion des participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Allaitement; Contre-indication de l'usage de contraceptifs oraux. <p>Nb de participantes : 57</p> <p>Groupe follicule dominant :</p> <p>12 à 14 mm : 18</p> <p>15 à 17 mm : 22</p> <p>≥ 18 mm : 17^a</p> <p>^aUne patiente n'a fait qu'un cycle de traitement sur trois.</p> <p>Âge - écart : 18-40 ans</p> <p>L'âge, le poids, la taille et l'IMC des participantes ne différaient pas d'un site à l'autre.</p>	<p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> standard = 2 comprimés de 0,75 mg de LNG pris à 12 h d'intervalle; dose unique = 1 comprimé de 0,75 mg de LNG et 1 comprimé placebo pris à 12 h d'intervalle; placébo : 2 comprimés de placebo pris à 12 h d'intervalle. <p>Chaque participante a été suivie pendant cinq cycles. Cycles 1, 3 et 5 : participantes traitées soit par un placebo, un traitement standard ou une dose unique; cycles 2 et 4 : cycles de repos sans traitement</p> <p>Chaque participante a été affectée à l'un ou l'autre des trois groupes, selon le diamètre de son follicule dominant au moment du traitement (12 mm à 14 mm, 15mm à 17 mm ou ≥ 18 mm). L'ETV a été utilisée pour évaluer le diamètre moyen du follicule dominant et la RF.</p> <p>Un échantillon de sang a été prélevé avant le début du traitement, puis quotidiennement pendant 5 jours et 2 fois par semaine jusqu'à la menstruation. La LH sérique a été mesurée par immunoessai et la P a été mesurée par radio-immunoessai.</p> <p>RF : disparition brusque du follicule dominant ou réduction de sa taille ≤ 50 %</p> <p>Ovulation : RF précédé, 24 à 48 heures d'une poussée de gonadotrophine normale et suivie d'une phase lutéale normale (P > à 12 nmol/l dans au moins deux échantillons de la phase lutéale).</p> <p>Dysfonction ovulatoire : RF non précédée d'un pic de LH ou précédée d'un pic de LH réduit (< 21 IU/l) ou non suivi par une élévation de P >12 nmol/l.</p>	<p>En fonction de la taille du follicule dominant dans les 5 jours après le traitement</p> <p><u>12 mm à 14 mm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune RF : 10/18 (56 %) Dysfonction ovulatoire : 1/18 (6 %) Total : 11/18 (61 %) <p><u>15mm à 17 mm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune RF : 8/22 (36 %) Dysfonction ovulatoire : 2/22 (9 %) Total : 10/22 (45 %) <p><u>≥ 18 mm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune RF : 2/16 (13 %) Dysfonction ovulatoire : 0/16 (0 %) Total : 2/16 (13 %) <p><u>Total (toutes tailles)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune RF : 20/56 (36 %) Dysfonction ovulatoire : 3/56 (5 %) Total : 23/56 (41 %) 	<p>15/18 (83 %)</p> <p>2/18 (11 %)</p> <p>17/18 (94 %)</p> <p>8/22 (36 %)</p> <p>12/22** (55 %)</p> <p>20/22** (91 %)</p> <p>2/17 (12 %)</p> <p>6/17 (35 %)</p> <p>8/17 (47 %)</p> <p>25/57 (44 %)</p> <p>20/57*** (35 %)</p> <p>45/57*** (79 %)</p>	<p>17/18* (94 %)</p> <p>1/18 (6 %)</p> <p>18/18 (100 %)</p> <p>9/22 (41 %)</p> <p>10/22* (45 %)</p> <p>19/22* (86 %)</p> <p>2/16 (13 %)</p> <p>9/16 (56 %)</p> <p>11/16** (69 %)</p> <p>28/56 (50 %)</p> <p>20/56*** (36 %)</p> <p>48/56*** (86 %)</p>	<p>* p ≤ 0,02</p> <p>** p = 0,003</p> <p>*** p < 0,001</p>	

ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; DIU : dispositif intra-utérin; ETV : échographie transvaginale; LNG : Lévonorgestrel; RF : rupture folliculaire; LH : Hormone lutéinisante; P : Progestérone.

- Brache, V. *et al.* (2010)

Brache et ses collaborateurs ont comparé l'effet d'un placebo et l'effet du traitement par l'UPA sur la rupture du follicule dominant en fonction de la poussée de LH [Brache *et al.*, 2010]. Dans cet ECRA à double insu, avec un schéma d'étude croisée, 34 participantes ont été traitées soit par un placebo, soit par l'UPA à une dose de 30 mg (tableau 8).

Chaque patiente était suivie pendant 4 cycles menstruels consécutifs. Lors des cycles 1 et 4, lorsque la taille de leur follicule dominant atteignait 18 mm ou plus, les participantes recevaient soit un comprimé d'UPA ou un placebo, alors que les cycles 2 et 3 correspondaient à des cycles de repos sans traitement. Les niveaux de LH ont été mesurés quotidiennement à partir du moment où la taille du follicule dominant était d'au moins 15 mm, et ce, jusqu'au 5^e jour après le traitement.

Les résultats indiquent que la RF est inhibée de manière statistiquement significative chez les participantes ayant pris de l'UPA, en comparaison au placebo (respectivement 58,8 % contre 0 %; $p < 0,0001$). Lorsque les résultats sont décortiqués en fonction de différents niveaux de LH au moment du traitement, l'UPA entraîne une inhibition de la RF chez 100 % des participantes qui ont reçu leur traitement avant la poussée de LH, chez 79 % après la poussée, mais avant le pic de LH et chez 8,3 % après le pic de LH (tableau 8). Lorsque le délai moyen en nombre de jours écoulés entre la prise du traitement et la RF est calculé, une différence statistiquement significative est observée lorsque l'UPA a été administrée avant le pic de LH (6,85 contre 3,53 jours; $p = 0,0001$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée lorsque l'UPA a été administrée après le pic de LH (1,31 contre 1,54 jour; $p > 0,05$) (tableau 8).

Une puissance statistique de 80 %, avec un seuil de signification bilatéral de 5 %, a été obtenue. Toutefois, il aurait été pertinent d'effectuer une analyse statistique entre les regroupements effectués pour évaluer l'effet de l'UPA sur la RF selon les niveaux de LH afin de déterminer le caractère significatif des différences observées. Une variation statistiquement significative entre les deux sites a été observée relativement à l'IMC des participantes. L'étude a été financée par le fabricant de l'UPA, soit HRA Pharma.

- Durand, M. *et al.* (2010)

Durand et ses collaborateurs ont comparé l'effet du traitement par le LNG à l'absence de traitement et le profil hormonal des participantes en fonction de la rupture du follicule dominant [Durand *et al.*, 2010]. Dans cet ECNAA autocomparatif, 30 participantes ont été traitées par le LNG (2 doses 0,75 mg prises à un intervalle de 12 heures) ou n'ont reçu aucun traitement (tableau 9). Chaque patiente était suivie pendant 2 cycles menstruels consécutifs, un premier cycle témoin sans traitement suivi d'un cycle de traitement. Lors du traitement, le LNG était administré au cours de la phase préovulatoire (environ 2 jours avant la poussée de LH) et lorsque la taille du follicule dominant avait atteint 16 mm à 19 mm.

Tableau 8 Effet de l'UPA sur la RF – Brache *et al.*, 2010

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats					
					Placébo	UPA	Valeur de p			
Brache <i>et al.</i> (2010) Chili, République dominicaine (Mai à décembre 2008)	ECRA, à double insu, schéma d'étude croisée (2 sites)	<p>Critères d'inclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes de 18 à 35 ans Cycle menstruel régulier au cours des 3 mois précédant l'étude Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale (ligature) ou l'usage de DIU non hormonal <p>Critères d'exclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse ou en allaitement Utilisation de contraception hormonale <p>Nb de participantes initial : 46 Nb de participantes enrôlé : 35 Nb de participantes final : 34 Âge moyen : 31,0 ± 3,5 ans Durée moyenne des cycles : 28,8 ± 1,8 jours</p> <p>Comparaison des 2 sites : IMC* :</p> <ul style="list-style-type: none"> Chili : 24,4 ± 2,9 kg/m² République : 27,5 ± 3,6 kg/m² <p>Caractéristiques avant le traitement par un placebo ou par l'UPA :</p> <p>Diamètre folliculaire moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA : 18,4 ± 0,6 mm Placébo : 18,5 ± 0,8 mm <p>Taux moyen (nmol/l) de P :</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA : 2,4 ± 1,5 Placébo : 2,7 ± 1,5 <p>Jour du cycle où le traitement est administré :</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA : 13,8 ± 2,6 jours Placébo : 13,5 ± 2,9 jours 	<p>Traitement : Placébo ou 1 comprimé d'UPA (30 mg) Les participantes étaient suivies pendant 4 cycles menstruels complets – cycle 1 et 4 : traitement; cycle 2 et 3 : repos. Les femmes ont été réparties aléatoirement entre les groupes pour recevoir de l'UPA ou un placebo de manière croisée dans les cycles de traitement.</p> <p>Chaque participante était suivie par ETV entre le 5^e et le 8^e jour de son cycle menstruel jusqu'à ce que son follicule dominant atteigne au moins 18 mm, moment auquel elle était incluse aléatoirement dans un des groupes et traitée (UPA ou placebo). Ensuite, elle était surveillée chaque jour par ETV et dosages hormonaux jusqu'au 5^e jour suivant le traitement, puis 2 fois par semaine jusqu'au début de la menstruation.</p> <p>Les niveaux de LH et de P ont été mesurés quotidiennement, lorsque la taille du follicule dominant était d'au moins 15 mm jusqu'au 5^e jour après le traitement. La LH sérique a été mesurée par immunoessai et la P par radio-immunoessai.</p> <p>RF : disparition abrupte du follicule dominant (ou réduction de 50 % de sa taille, soit 15 mm à 25 mm lors de l'ETV pratiquée la veille);</p> <p>Inhibition de la RF : persistance d'un follicule dominant sans rupture;</p> <p>Poussée de LH : augmentation de LH d'au moins 40 % par rapport au jour précédent et supérieure à 6 UI/l, OU supérieure à 8 UI/l par rapport à la première fois;</p> <p>Pic de LH : valeur LH ≥ 15,6 UI/l.</p>	<p>Inhibition de la rupture folliculaire</p> <p>Avant la poussée de LH :</p> <p>Après la poussée, mais avant le pic de LH :</p> <p>Après le pic de LH :</p> <p>Total</p> <p>Délai médian, en jours (IC à 95 %), avant la RF à la suite du traitement :</p> <p>Délai moyen, en jours, avant la RF lorsque le traitement est pris :</p> <p>avant le pic de LH :</p> <p>au pic de LH :</p>	0/12 (0 %)	8/8 (100 %)	p < 0,0001**			
					0/6 (0 %)	11/14 (78,6 %)		0/16 (0 %)	1/12 (8,3 %)	0/34 (0 %)
					3,53 ± 0,80	6,85 ± 1,42	p = 0,0001	1,54 ± 0,52	1,31 ± 0,48	NSS

ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; DIU : dispositif intra-utérin; ETV : échographie transvaginale; RF : rupture folliculaire; P : progestérone; IMC : indice de masse corporelle;

UPA : Acétate d'ulipristal; LH : Hormone lutéinisante; RF : rupture folliculaire; NSS : non statistiquement significatif.

*Valeur différente d'IMC moyen entre les deux sites avec une différence statistiquement significative (p = 0,0075).

**Test de McNemar; différence = 20,0 (58,8 %).

Une inhibition de la RF a été observée chez 33,3 % (10/30) des participantes lors du cycle de traitement par le LNG, comparativement à 0 % (0/30) dans le cycle témoin ($p < 0,002$). De plus, une différence statistiquement significative de la taille du follicule dominant a été observée, lors du traitement, entre les participantes qui ont ovulé ($18,4 \pm 0,4$ mm), et les participantes sans ovulation ($16,8 \pm 0,5$ mm; $p = 0,028$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le cycle de traitement par le LNG et le cycle témoin en ce qui concerne le délai d'ovulation chez les participantes ayant ovulé (cycle témoin : $15,9 \pm 0,5$ jours et cycle de traitement : $15,2 \pm 0,4$ jours).

Aucune évaluation de la puissance statistique n'a été effectuée dans cette étude et aucune analyse statistique n'a été utilisée pour analyser la RF (résultat secondaire à l'étude). Les données témoins ont été analysées comme un tout au lieu d'être appariées avant et après, selon les participantes. L'IMC moyen des participantes est élevé ($28,4$ kg/m²) et entre dans la zone d'incertitude quant à l'efficacité du LNG (voir la section 2.2.3).

- Palomino, W.A. et Devoto, L. (2010)

Palomino et Devoto ont comparé l'effet du traitement par le LNG à l'absence de traitement sur la réceptivité de l'endomètre [Palomino et Devoto, 2010]. Dans cet ECRA effectué à simple insu, 38 participantes ont été traitées par le LNG (1,5 mg), administré par voie orale ou par voie vaginale, ou n'ont reçu aucun traitement (tableau 10). Chaque participante était suivie par ETV et par des tests de détection urinaire de LH à partir du 10^e jour de son cycle menstruel. Le traitement était administré le jour de la poussée de LH.

L'analyse de la RF est un résultat secondaire de cette étude et peu de détails sont fournis. Les auteurs indiquent qu'une RF a eu lieu chez toutes les participantes de l'étude, qu'elles aient reçu ou non un traitement (tableau 10); aucune inhibition de la RF n'est donc obtenue lorsque le traitement par le LNG est administré au moment de la poussée de LH.

Aucune évaluation de la puissance statistique n'a été effectuée dans cette étude et aucune analyse statistique n'a été utilisée pour analyser la RF, laquelle est un résultat secondaire de l'étude. L'IMC moyen des participantes est élevé (> 25 kg/m²) et entre dans la zone d'incertitude quant à l'efficacité du LNG. L'absence d'information sur la possibilité d'un délai de la RF à la suite du traitement limite également l'interprétation des résultats.

Tableau 9 Effet du LNG sur la RF – Durand *et al.*, 2010

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats		
					Cycle témoin	LNG	Valeur de p
Durand <i>et al.</i> (2010) Mexique (Période non précisée)	ENCAA (auto-comparative) (Nombre de sites non précisé)	<p>Critères d'inclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes de 22 à 37 ans Cycle régulier (25 à 34 jours) Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale État de santé jugé bon (examen médical et physique, tests de laboratoire de routine, y compris le frottis de Papanicolaou) <p>Critères d'exclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Usage de contraception hormonale ou de toute autre médication au cours des 6 mois précédant l'étude <p>Nb de participantes initial : Inconnu</p> <p>Nb de participantes final : 30</p> <p>Âge moyen : 30,0 ± 0,7 ans Durée moyenne des cycles : 29,2 ± 0,5 jours IMC moyen : 28,4 ± 1,1 kg/m²</p> <p>Diamètre moyen du follicule dominant au moment du traitement, chez les femmes : <u>avant ovulé :</u> 18,4 ± 0,4 mm <u>sans ovulation :</u> 16,8 ± 0,5 mm <i>(écart significatif, p = 0,028)</i></p>	<p>Traitement : Aucun traitement ou 2 comprimés de LNG (0,75 mg), pris à un intervalle de 12 heures</p> <p>Les femmes ont été étudiées pendant un cycle témoin (sans traitement) et un cycle de traitement par le LNG.</p> <p>Au cours du cycle de traitement, chaque femme a reçu le LNG lors de la phase préovulatoire (environ 2 jours avant la poussée de LH) et lorsque la taille du follicule dominant avait atteint 16 mm à 19 mm (mesuré par ETV). Au cours des deux cycles de l'étude, chaque participante devait surveiller son LH urinaire chaque matin à partir du jour 11 de son cycle menstruel.</p> <p>Au moment de la détection de LH urinaire, des enregistrements quotidiens du développement des follicules ont été réalisés par ETV, jusqu'à la RF.</p> <p>Des échantillons de sang ont été prélevés quotidiennement au cours des deux cycles de l'étude, pendant les phases périovulatoire et lutéale complète pour la mesure de la glycodéline, de LH, d'estradiol, d'estrone et de progestérone. La LH sérique a été mesurée par essai immunoradiométrique.</p>	Inhibition de la RF	0/30 (0 %)	10/30 (33,3 %)	p = 0,002*

ENCAA : Étude non comparative avant-après; LNG : Lévonorgestrel; ETV : Échographie transvaginale; LH : Hormone lutéinisante; RF : rupture folliculaire.

*Test de McNemar, effectué par l'INESSS; différence = 10 (33,3 %).

Tableau 10 Effet du LNG sur la RF – Palomino et Devoto, 2010

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats		
					Témoin	LNG oral	Valeur de p
Palomino et Davoto (2010) Chili (Période non précisée)	ECRA, sans placébo, simple insu (1 site)	<p>Critères d'inclusion des participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes fertiles préalablement, stérilisées par ligature des trompes <p>Nb de participantes : 38</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe témoin : 11 Groupe LNG oral : 14 Groupe LNG vaginal : 13 <p>Âge moyen (ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe témoin : 36,0 ± 4,6 Groupe LNG oral : 35,2 ± 4,9 <p>IMC (kg/m²) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe témoin : 27,9 ± 2,4 Groupe LNG oral : 25,9 ± 3,4 <p>Durée moyenne des cycles (jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe témoin : 28,6 ± 2,7 Groupe LNG oral : 27,6 ± 2,5 	<p>Traitement : Aucun traitement ou 1 dose de 1,5 mg de LNG.</p> <p>L'administration du traitement, par voie orale ou vaginale, avait lieu le jour de la poussée de LH (J = 0).</p> <p>À partir du dixième jour du cycle menstruel, les ovulations ont été suivies et confirmées par ETV et par la mesure de LH urinaire.</p>	Inhibition de RF	0/11 (0 %)	0/14 (0 %)	NSS

ETV : Échographie transvaginale; ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; IMC : Indice de masse corporelle; LNG : Lévonorgestrel; LH : Hormone lutéinisante; NSS : non statistiquement significatif.

- Noé, G. *et al.* (2010)

Dans cette première étude, Noé et ses collaborateurs ont analysé l'effet du traitement par LNG sur la RF, le profil hormonal et l'incidence de grossesse chez des femmes ayant eu une RSNP au cours des 120 heures précédant le traitement, en fonction du moment dans le cycle où ce traitement a été administré [Noé *et al.*, 2010]. Dans cette étude de cohorte sans groupe témoin, 72 participantes ont reçu 2 doses de 0,75 mg de LNG avant leur ovulation; la taille du follicule dominant a pu être mesurée chez 71 de ces participantes. Par la suite, la taille, la croissance et la rupture du follicule dominant ont été suivies chaque jour pendant un maximum de 5 jours ou jusqu'à la RF. Les participantes étaient ensuite contactées à la date présumée de leur prochaine menstruation pour en vérifier la survenue ou détecter une grossesse.

Sans distinction par rapport à la taille du follicule dominant au moment du traitement, l'inhibition de la RF a été observée chez 20,8 % (15/72) des participantes dans les 5 jours suivant le traitement. Lorsque les participantes ont été groupées selon la taille de leur follicule dominant au moment du traitement, des taux de 25 %, 27,6 % et 11,8 % de RF ont été observés selon la taille du follicule dominant, soit de 12 mm à 14,9 mm, de 15 mm à 17,9 mm et égal ou supérieur à 18 mm, respectivement. Aucune grossesse n'a été observée chez les participantes alors que le nombre de grossesses attendues, en l'absence de traitement, était de 13,2 (calculé selon les probabilités de Wilcox et ses collaborateurs [Wilcox *et al.*, 1995]).

Une limite importante à l'interprétation des résultats de cette étude réside dans le fait qu'aucune valeur de référence, qui pourrait permettre d'effectuer une comparaison des résultats, n'est disponible. Par conséquent, aucune analyse statistique n'est possible.

- Noé, G. *et al.* (2011)

Dans cette seconde étude de Noé et ses collaborateurs, les auteurs ont analysé l'effet du traitement par LNG sur la RF, le profil hormonal et l'incidence de la grossesse chez des femmes ayant eu une RSNP au cours des 120 heures précédant la prise du traitement, en fonction du moment dans le cycle où ce traitement a été administré [Noé *et al.*, 2011]. Dans cette étude de cohorte sans groupe témoin, 82 participantes ont reçu une dose de 1,5 mg de LNG avant leur ovulation. Par la suite, la taille, la croissance et la rupture du follicule dominant ont été suivies chaque jour pendant un maximum de 5 jours ou jusqu'à la RF. Les participantes étaient ensuite contactées à la date présumée de leur prochaine menstruation pour en vérifier la survenue ou détecter une grossesse.

Sans distinction par rapport à la taille du follicule dominant au moment du traitement, l'inhibition de la RF a été observée chez 23,2 % (19/82) des participantes dans les 5 jours suivant le traitement. Lorsque le traitement était administré 2 jours avant l'ovulation, une inhibition de la RF de 8,3 % (2/24) a été observée. Aucune grossesse n'a été observée chez les participantes alors que le nombre de grossesses attendues, en l'absence de traitement, était de 16 (calculé selon les probabilités de Wilcox et ses collaborateurs [Wilcox *et al.*, 1995]).

Une limite importante à l'interprétation des résultats de cette étude réside dans le fait qu'aucune valeur de référence, qui pourrait permettre d'effectuer une comparaison des résultats, n'est disponible. Par conséquent, aucune analyse statistique n'est possible.

- Peck, R. et al. (2016)

La dernière publication retenue est une revue systématique effectuée par Peck et ses collaborateurs [Peck *et al.*, 2016] dans laquelle 10 études abordant l'effet de la COU sur l'ovulation ont été retenues [Noé *et al.*, 2011; Durand *et al.*, 2010; Palomino et Devoto, 2010; Massai *et al.*, 2007; Okewole *et al.*, 2007; Croxatto *et al.*, 2004; Marions *et al.*, 2004; Marions *et al.*, 2002; Durand *et al.*, 2001; Hapangama *et al.*, 2001]. Les auteurs ont effectué une régression logistique afin de caractériser la relation entre la taille du follicule dominant et la capacité du LNG d'inhiber ou de retarder la RF dans les 5 jours suivant le traitement. Une inhibition potentielle de la RF par le LNG de 92,4 %, 54,3 % et de 10,2 % est obtenue lorsque la taille du follicule dominant est de 12 mm à 14 mm, de 15 mm à 17 mm et de 18 mm à 20 mm, respectivement. Les auteurs ont extrapolé les résultats de cette régression linéaire pour les appliquer aux travaux de Noé et ses collaborateurs [Noé *et al.*, 2011] et ont conclu qu'uniquement 12,7 % (8,1 % à 19,8 %) des grossesses prévenues seraient associées à une activité inhibitrice de l'ovulation du LNG. Selon les auteurs, ce résultat suggérerait qu'une administration préovulatoire du LNG pourrait avoir un effet postfertilisation, ce qui expliquerait l'efficacité du traitement.

Des limites importantes en ce qui concerne les analyses de régression et d'extrapolation des données sont présentes. Tout d'abord, certaines des données extraites proviennent d'une portion narrative des études retenues (résultat secondaire non validé) alors que d'autres ont été regroupées sans explication [Marions *et al.*, 2004; Marions *et al.*, 2002]. De même, les valeurs de référence ont été regroupées en mentionnant que des méthodes similaires étaient employées. Toutefois, une révision de ces études montre que ces dernières ont des devis différents et des différences importantes (p.ex. : sélection des participantes, répartition aléatoire, exposition au traitement) sur le plan méthodologique. En matière de statistique, aucune information sur la méthode employée pour faire le calcul de régression logistique n'a été fournie par les auteurs, ce qui rend difficile l'interprétation du résultat (p. ex. : type de régression, pourcentage de l'IC, covariables employées). Finalement, en raison de l'affiliation des auteurs avec des institutions ayant un lien avec l'Église catholique, une possibilité de conflit d'intérêts relatif à la conclusion est présente.

En résumé

- Une hétérogénéité dans la significativité des résultats est observée quant à l'inhibition de la RF dans les cinq jours suivant un traitement par le **LNG**. En tenant compte de la direction des résultats, une inhibition de la RF pourrait être observée à la suite du traitement par le LNG, peu importe la taille du follicule dominant au moment du traitement.
(Niveau de preuve faible)

- Une plus grande proportion d'inhibition de la RF est observée dans les cinq jours suivant un traitement, chez les femmes traitées par l'**UPA**, peu importe la taille du follicule dominant au moment du traitement.
(Niveau de preuve modéré)
- Aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre la taille du follicule dominant et l'efficacité du LNG à la dose usuelle ou de l'UPA relativement à la RF.
- Une plus grande proportion d'inhibition de la RF est observée dans les cinq jours suivant un traitement, chez les femmes traitées par le **LNG** lorsque le traitement est administré avant la poussée de LH comparativement à après la poussée.
(Niveau de preuve faible)
- Aucune différence relative à l'inhibition de la RF n'est observée dans les cinq jours suivant un traitement par l'**UPA**, selon qu'il est administré avant ou après la poussée de LH, mais tout de même avant le pic de LH.
(Niveau de preuve faible)

2.1.2.3. Effet de l'IMC ou du poids

L'IMC et le poids semblent tous deux être des facteurs pouvant affecter l'efficacité du traitement par une COU relativement au taux de grossesse [Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015; Kapp *et al.*, 2015; Glasier *et al.*, 2011]. Dans la revue systématique, parmi les 20 publications scientifiques retenues, 7 études traitent de l'influence de l'IMC ou du poids de la femme sur l'efficacité de la COU [Shen *et al.*, 2019; Festin *et al.*, 2017; Jatlaoui et Curtis, 2016; Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015; Kapp *et al.*, 2015; Moreau et Trussell, 2012; Glasier *et al.*, 2011], dont 5 études qui comportent une réanalyse ou une combinaison de données primaires déjà publiées et présentent, à l'aide de régressions logistiques multivariées, une analyse de l'effet de l'IMC ou du poids sur l'efficacité du LNG [Festin *et al.*, 2017; Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015; Kapp *et al.*, 2015], de l'UPA [Moreau et Trussell, 2012] ou des deux [Glasier *et al.*, 2011]. Les deux autres publications sont des revues systématiques [Shen *et al.*, 2019; Jatlaoui et Curtis, 2016].

- Glasier, A. et al. (2011)

Dans la première publication retenue, Glasier et ses collaborateurs ont réanalysé des données sur les traitements par le LNG et l'UPA provenant de deux ECRA [Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006] à l'aide d'une régression logistique nominale des covariables suivantes : âge, IMC et poids, nombre d'heures entre la RSNP et le traitement, plus d'une RSNP pendant un cycle, antécédent de grossesse et probabilité de conception [Glasier *et al.*, 2011].

Trois des six covariables testées semblent affecter l'efficacité du traitement, soit l'IMC et le poids, le nombre de RSNP dans le même cycle et la probabilité de conception. L'IMC est, selon les auteurs, la covariable ayant l'effet le plus significatif sur le taux de grossesse. Lorsque l'effet du LNG sur le taux de grossesse rapporté chez les femmes dont l'IMC est normal ou faible ($< 25 \text{ kg/m}^2$) est comparé à celui rapporté chez les femmes qui ont un excès de poids, sans être obèses ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ à $< 30 \text{ kg/m}^2$), un rapport de cotes ajusté de 2,09 (IC à 95 % : 0,86 à 4,87) est obtenu, sans toutefois être statistiquement significatif (tableau 11). Cependant, lorsque la population dont l'IMC est normal ou faible est comparée à celle des femmes obèses ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), un rapport de cote statistiquement significatif de 4,41 (IC à 95 % : 2,05 à 9,44; $p = 0,0002$) est obtenu, ce qui suggère un plus grand risque de grossesse chez les femmes obèses qui utilisent le LNG que chez les femmes dont l'IMC est normal ou faible. Lorsque les mêmes comparaisons sont effectuées relativement à l'UPA, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes populations étudiées (tableau 11).

Lorsque les traitements par le LNG ou par l'UPA sont comparés entre eux en fonction des différentes répartitions de la population selon l'IMC, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux traitements quant au taux de grossesse, que ce soit chez les femmes dont l'IMC est normal ou faible, celles qui ont un excès de poids ou chez les femmes obèses (tableau 12). Les auteurs mentionnent également que le poids a été déterminé comme étant un facteur de risque d'inefficacité de la COU hautement significatif ($p < 0,0001$) et qu'une limite d'efficacité serait atteinte à un poids de 70 kg concernant le LNG et de 88 kg concernant l'UPA, selon un modèle d'interpolation par spline cubique.

Une limite importante de cette étude réside dans le fait que les différentes données réanalysées proviennent de deux études où l'IMC n'était pas un résultat d'intérêt primaire et, par conséquent, lors des diverses analyses de régression effectuées, les populations se trouvent déséquilibrées : la population dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m^2 représente 65 % de l'échantillon. Également, des différences sur le plan méthodologique sont observées entre les deux études à l'origine de ces données : 1) posologies différentes (UPA : 30 mg micronisés ou 50 mg non micronisés; LNG : 1,5 mg ou 2 doses de 0,75 mg à un intervalle de 12 heures); 2) délais tolérés entre la RSNP et la prise du traitement différents (120 heures ou 72 heures); et 3) méthodes de prise des valeurs de taille et de poids différentes (autorapportées ou mesurées). De plus, plusieurs des auteurs sont associés à la compagnie HRA Pharma.

- Moreau, C. et Trussell, J. (2012)

Dans la seconde publication, Moreau et Trussell ont obtenu les données sur des patientes traitées par l'UPA lors de deux études de phase III publiées (un ECRA [Glazier *et al.*, 2010] et une étude de cohorte [Fine *et al.*, 2010]). Les auteurs ont donc combiné ces données et les ont analysées de manière indépendante, à l'aide de modèles de régression logistique multivariée, afin de déterminer quels facteurs pouvaient influencer le risque de grossesse [Moreau et Trussell, 2012]. Les covariables qui ont été analysées sont les suivantes : âge, parité, ethnicité, tabagisme, IMC, poids, nombre de RSNP avant

le traitement, nouvelle RSNP dans le même cycle après un traitement et délai de traitement.

Trois des covariables évaluées semblent affecter le risque de grossesse, à savoir une nouvelle RSNP dans le même cycle, l'IMC et le poids. Lorsque l'effet de l'UPA chez les femmes dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m² a été comparé à son effet chez les femmes obèses, dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m², un rapport de cote ajustée statistiquement significatif de 2,1 (IC à 95 % : 1,0 à 4,3; p = 0,04) a été obtenu (tableau 11), ce qui suggère un risque plus élevé de grossesse lors d'un traitement par l'UPA chez les femmes obèses que chez les femmes dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m². Lorsque la même analyse est effectuée, mais en retirant de la population étudiée les femmes ayant eu plus d'une RSNP durant le même cycle que le celui du traitement, le rapport de cote demeure similaire et statistiquement significatif (tableau 11). Lorsque l'effet de l'UPA chez les femmes dont le poids est inférieur ou égal à 85 kg a été comparé à son effet chez les femmes dont le poids est supérieur à 85 kg, un rapport de cote ajusté statistiquement significatif de 2,2 (IC à 95 % : 1,1 à 4,6; p = 0,03) a été obtenu (tableau 11), ce qui suggère un risque plus élevé de grossesse lors d'un traitement par l'UPA chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 85 kg que chez les femmes dont le poids est inférieur à 85 kg. Lorsque la même analyse est effectuée, mais en retirant de la population étudiée les femmes ayant eu plus d'une RSNP durant le même cycle que celui où le traitement a été administré, le rapport de cote demeure similaire et statistiquement significatif (tableau 11).

Une limite importante de cette étude réside dans le fait que les données obtenues et combinées par Moreau et Trussell proviennent de deux études où l'IMC n'était pas un résultat d'intérêt primaire. Par conséquent, lors des diverses analyses de régression effectuées, les populations se trouvent déséquilibrées : la population dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m² représente 84 % de l'échantillon. Sur le plan méthodologique, les deux études à l'origine des données sont similaires [Fine *et al.*, 2010; Glasier *et al.*, 2010]. Toutefois, une différence sur le plan du délai toléré entre la RSNP et l'administration du traitement est présente (0 à 120 heures ou 48 à 120 heures). L'étude a été financée par HRA Pharma.

- Gemzell-Danielsson, K. et al. (2015)

Gemzell-Danielsson et ses collaborateurs combinent et analysent des données sur le taux de grossesse à la suite d'un traitement par le LNG, extraites de 3 ECRA [Dada *et al.*, 2010; Von Hertzen *et al.*, 2002; WHO, 1998] provenant d'un groupe de travail de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Au total, 5 863 patientes ont été incluses dans l'analyse [Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015]. Une régression logistique a été réalisée, ayant pour résultat d'analyser le taux de grossesse, en incluant à la fois l'IMC et le poids en tant que variables continues. D'autres covariables ont également été analysées, soit l'âge, le délai de traitement et la probabilité de grossesse. Des variantes quadratiques et cubiques ainsi que des termes d'interaction ont été utilisés de manière à ce que le modèle suive les courbes de la fonction résultante.

Une différence statistiquement significative du taux de grossesse à la suite du traitement par le LNG a été observée lorsque l'IMC était l'unité de référence d'accroissement relativement à deux combinaisons de poids et d'IMC : 1) IMC de 24 kg/m² à 30 kg/m² et poids de 50 kg à 65 kg : RC = 1,47 (IC à 95 % : 1,13 à 1,92); 2) IMC de 44 kg/m² et poids de 80 kg : RC = 2,18 (IC à 95 % : 1,03 à 4,62). Alors qu'une différence statistiquement significative a également été observée lorsque le poids était l'unité de référence d'accroissement relativement à une combinaison de poids et d'IMC : 1) IMC de 26 kg/m² à 30 kg/m² et poids de 65 kg à 70 kg (données sur le rapport de cote non disponibles). Toutefois, les auteurs mentionnent que les effets de l'IMC, bien qu'ils soient techniquement significatifs, peuvent s'expliquer par la présence d'un sous-groupe anthropologique de femmes exceptionnellement petites pour leur poids dans l'une des études incluses dans l'analyse [Dada *et al.*, 2010]. Ce groupe est tellement atypique que toute généralisation des résultats au-delà des limites de l'échantillon de l'étude est difficile. Par conséquent, les auteurs ne corroborent pas qu'un IMC ou un poids élevé pourrait être un facteur qui ferait augmenter le risque de grossesse à la suite d'un traitement par le LNG.

Une limite énoncée par les auteurs concerne les échantillons de population qui présentent un IMC ou un poids élevé. En fait, ces dernières étaient relativement peu représentées dans les données analysées, parce que les études utilisées pour les extraire n'avaient pas spécifiquement pour objectif de recruter des femmes de manière à assurer une couverture suffisante pour obtenir les valeurs extrêmes. Sur le plan méthodologique, les trois études à l'origine des données sont similaires. Toutefois, un écart jugé mineur entre les posologies est présent (LNG : 1,5 mg et 2 x 0,75 mg à un intervalle de 12 heures).

- Kapp, N. et al. (2015)

Kapp et ses collaborateurs ont obtenu les données concernant les patientes traitées avec du LNG provenant de deux ECRA [Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006]. Les auteurs ont donc combiné ces données (un total de 1 731 patientes a été inclus) et les ont analysées afin de déterminer l'effet de l'IMC et du poids sur le taux de grossesse [Kapp *et al.*, 2015]. Dans cette publication, la source des données est la même que dans celle de Glasier abordée précédemment [Glasier *et al.*, 2011]. Toutefois, les analyses statistiques effectuées sont différentes.

La première analyse statistique effectuée par les auteurs a comparé, à la suite d'un traitement par le LNG, le poids et l'IMC des femmes enceintes à celui des femmes qui ne l'étaient pas. La différence entre le poids moyen des femmes enceintes et celui des femmes qui ne l'étaient pas est statistiquement significative (10,2 kg ± 2,5 [IC à 95 % : 5,3 à 15,1; p < 0,0001]). De même, l'IMC moyen était significativement plus élevé chez les femmes enceintes (28,1 ± 6,6 kg/m²) que chez celles qui ne l'étaient pas (24,6 ± 5,4 kg/m²; p < 0,0001).

La deuxième analyse effectuée par les auteurs a évalué la tendance du taux de grossesse en fonction de cinq classes de poids, exprimé en kg (< 55, 55 à 65, 65 à 75, 75 à 85, ≥ 85) ou d'IMC, exprimé en kg/m² (< 20, 20 à 25, 25 à 30, 30 à 35, ≥ 35)

préspécifiés. Les écarts entre les taux de grossesse évalués par catégorie de poids croissant ont montré une tendance à la hausse statistiquement significative ($p < 0,001$; test de tendance Cochran-Armitage stratifié) associée au traitement. Le taux de grossesse était moins élevé dans les trois catégories de poids les plus faibles que dans les deux catégories de poids les plus élevées. Les taux de grossesse par catégorie d'IMC ont également montré une tendance à la hausse statistiquement significative en fonction de la croissance des catégories d'IMC ($p = 0,007$; test de tendance Cochran-Armitage).

Ces deux premières analyses n'étaient pas ajustées en fonction des facteurs confusionnels majeurs (effet de l'étude, plus d'une RSNP dans le même cycle que le traitement, probabilité de conception). Un modèle de régression logistique multivariée (par étape) comprenant les facteurs confusionnels majeurs et un facteur de dichotomisation (poids et IMC élevé ou faible) tout en maximisant le coefficient de détermination (R^2) du modèle a donc été utilisé par les auteurs. Le modèle de régression logistique multivarié (ajusté pour tenir compte des trois facteurs confusionnels majeurs) appliqué aux données combinées montre un effet significatif du poids ($p = 0,0003$) sur le taux de grossesse.

Enfin, une modélisation de régression logistique par spline cubique a été effectuée par les auteurs. Cette dernière montre que le risque de grossesse passe d'environ 2 %, lorsque le poids est de près de 70 kg, à 6 % ou plus, lorsque le poids est de près de 80 kg. Lorsque la même approche est appliquée à l'IMC, une forte augmentation du taux de grossesse est constatée lorsque l'IMC est de 26 kg/m² et atteint un plateau entre 31 kg/m² et 32 kg/m² et le risque de grossesse est alors de près de 5 %.

Une limite importante de cette étude réside dans le fait que les différentes données réanalysées proviennent de deux études où l'IMC n'était pas un résultat d'intérêt primaire. Par conséquent, lors des diverses analyses de régression effectuées, les populations se trouvent déséquilibrées. Également, dans les deux études à l'origine des données, des différences sur le plan méthodologique sont observées : 1) posologies différentes (LNG : dose unique de 1,5 mg ou 2 doses de 0,75 mg à un intervalle de 12 heures); 2) délais tolérés entre la RSNP et la prise du traitement différents (120 heures ou 72 heures); et 3) méthodes de prise des valeurs de taille et de poids différentes (autorapportées ou mesurées). L'étude a été financée par HRA Pharma.

- Festin, M.P. et al. (2017)

Festin et ses collaborateurs ont combiné et réanalysé des données extraites de quatre ECRA [Dada *et al.*, 2010; Von Hertzen *et al.*, 2002; WHO, 1998; Ho et Kwan, 1993], dont trois étaient incluses dans la revue systématique de Gemzell-Danielsson abordée précédemment [Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015], concernant les taux de grossesse à la suite d'un traitement par le LNG [Festin *et al.*, 2017]. Une analyse de régression logistique multivariée de plusieurs niveaux a été effectuée à l'aide de plusieurs covariables (dose de traitement, délai de traitement, âge, poids, IMC, résultat de la grossesse précédente, probabilité de conception, plus d'une RSNP dans un même cycle, moment de la prise du traitement en fonction de l'ovulation).

Le modèle de régression logistique ajustée montre que lorsque l'IMC est supérieur à 30 kg/m² (obèse), un effet statistiquement significatif est observé sur l'efficacité du traitement par le LNG (RC = 8,27; IC à 95 % : 2,70 à 25,37), ce qui suggère un risque plus élevé de grossesse chez les femmes obèses qui utilisent le LNG que chez les femmes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m² (tableau 11). Toutefois, les auteurs indiquent que cet effet de l'obésité semble principalement attribuable aux données d'une étude provenant du Nigéria [Dada *et al.*, 2010]. Lorsqu'une analyse de sensibilité est réalisée sur un sous-groupe sans ces données, l'IMC élevé est alors exclu des facteurs de risque quant au taux de grossesse suivant un traitement par le LNG [Festin *et al.*, 2017].

Une limite importante de cette étude réside dans le fait que les différentes données réanalysées proviennent de quatre études où l'IMC n'était pas un résultat d'intérêt primaire. Par conséquent, lors des diverses analyses de régression effectuées, les populations se trouvent déséquilibrées. Du point de vue de la méthodologie, les quatre études à l'origine des données sont similaires. Toutefois, une différence mineure entre les posologies (LNG : dose unique de 1,5 mg ou 2 doses de 0,75 mg à un intervalle de 12 heures) est présente.

Tableau 11 Effet de l'IMC ou du poids sur le taux de grossesse lors de l'usage de la COU

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Glasier, A. <i>et al.</i> (2011)								
LNG	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ² à < 30 kg/m ²	2 ECRA	1 489	2,09** (0,86 à 4,87)	ND	ND	Différence non statistiquement significative.
LNG	< 25 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²	2 ECRA	1 364	4,41** (2,05 à 9,44)	ND	0,0002	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par le LNG dont l'IMC est ≥ 30 kg/m ² .
UPA	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ² à < 30 kg/m ²	2 ECRA	1 487	0,97** (0,27 à 2,83)	ND	ND	Différence non statistiquement significative.
UPA	< 25 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²	2 ECRA	1 337	2,62** (0,89 à 7,00)	ND	ND	Différence non statistiquement significative.
Moreau, C. et Trussell, J. (2012)								
UPA	< 30 kg/m ²	> 30 kg/m ²	1 ECRA, 1 étude de cohorte	2 173	2,1** (1,0 à 4,3)	ND	0,04	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par l'UPA dont l'IMC est ≥ 30 kg/m ² .
UPA (une seule RSNP pendant le cycle)	< 30 kg/m ²	> 30 kg/m ²	1 ECRA, 1 étude de cohorte	2 044	2,2** (1,1 à 4,7)	ND	0,04	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par l'UPA, ayant eu une seule RSNP dans le cycle, dont l'IMC est > 30 kg/m ² .
UPA	≤ 85 kg	> 85 kg	1 ECRA, 1 étude de cohorte	2 173	2,2** (1,1 à 4,6)	ND	0,03	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par l'UPA dont le poids est ≥ 85 kg.

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
UPA (une seule RSNP pendant le cycle)	≤ 85 kg	> 85 kg	1 ECRA, 1 étude de cohorte	2 044	2,3** (1,1 à 5,1)	ND	0,03	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par l'UPA, ayant eu une seule RSNP dans le cycle, dont le poids est ≥ 85 kg.
Festin, M.P. et al. (2017)								
LNG	< 25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ² à < 30 kg/m ²	4 ECRA	6 568	0,96** (0,42 à 2,21)	ND	ND	Différence non statistiquement significative.
LNG	< 25 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²	4 ECRA	5 723	8,27** (2,70 à 25,37)	ND	ND	Différence statistiquement significative à l'avantage d'un taux de grossesse supérieur chez les femmes traitées par le LNG dont l'IMC est ≥ 30 kg/m ² .

ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; COU : Contraception orale d'urgence; LNG : Lévonorgestrel; UPA : Acétate d'ulipristal; RC : Rapport de cotes; IC : Intervalle de confiance; RSNP : Relation sexuelle non protégée; ND : Non disponible.

** RC obtenu par un modèle de régression logistique (nominale, multivariée).

Tableau 12 Comparaison de l'efficacité de l'UPA et de celle du LNG relative au taux de grossesse en fonction de l'IMC

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Glasier, A. et al. (2011)								
< 25 kg/m ²	UPA	LNG	2 ECRA	2 232	0,89* (0,58 à 1,36)	ND	0,599	Différence non statistiquement significative.
≥ 25 à < 30 kg/m ²	UPA	LNG	2 ECRA	744	0,60* (0,27 à 1,37)	ND	0,226	Différence non statistiquement significative.
≥ 30 kg/m ²	UPA	LNG	2 ECRA	469	0,61* (0,31 à 1,20)	ND	0,1512	Différence non statistiquement significative.

ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; LNG : Lévonorgestrel; UPA : Acétate d'ulipristal; RR : Risque relatif; IC : Intervalle de confiance; ND : Non disponible.

* Calculé par l'INESSS à l'aide de MedCalc® Software (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

- Jatlaoui, T.C. et Curtis, K.M. (2016)

Jatlaoui et Curtis ont effectué une revue systématique [Jatlaoui et Curtis, 2016] dans laquelle 4 études ont été retenues [Gemzell-Danielsson *et al.*, 2015; Kapp *et al.*, 2015; Moreau et Trussell, 2012; Glasier *et al.*, 2011] – ces quatre études, également retenues par l'équipe projet de l'INESSS, ont été présentées précédemment. Les auteurs concluent, à la suite de leur analyse de ces études, que bien que les données soient limitées et d'une qualité jugée médiocre à passable, les résultats suggèrent que les femmes obèses présentent un risque plus élevé de grossesse après l'utilisation du LNG que celles dont le poids est normal ou moindre. Les femmes obèses peuvent également présenter un risque de grossesse plus élevé que les femmes qui ne sont pas obèses après l'utilisation de l'UPA, bien que la différence entre ces résultats ne soit pas statistiquement significative.

- Shen, J. et al. (2019)

La dernière publication retenue est une revue systématique effectuée par Shen et ses collaborateurs [Shen *et al.*, 2019]. Dans cette revue systématique, une analyse de sous-groupe de l'efficacité de la COU en fonction de l'IMC a été tentée. Toutefois, aucune des études primaires retenues ne contenait de données primaires quant à l'effet de l'IMC sur l'efficacité de la COU.

En résumé

- L'efficacité des traitements par le **LNG** ou par l'**UPA** relative au taux de grossesse n'est pas affectée de manière statistiquement significative selon qu'ils sont administrés à des femmes dont l'IMC est de 25 kg/m² à 30 kg/m² comparativement à des femmes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m².
(Niveau de preuve faible)
- L'efficacité du traitement par le **LNG** relative au taux de grossesse est statistiquement moins efficace, lorsqu'il est administré à des femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² comparativement à des femmes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m².
(Niveau de preuve faible)
- L'efficacité du traitement par l'**UPA** relative au taux de grossesse n'est pas affectée de manière statistiquement significative par le fait qu'elle soit administrée à des femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² comparativement à des femmes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m².
(Niveau de preuve faible)
- L'efficacité du traitement par l'**UPA** relative au taux de grossesse est statistiquement moins efficace, lorsqu'il est administré à des femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² comparativement à des femmes dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m².
(Niveau de preuve faible)

2.1.3. Innocuité

La recherche d'information scientifique a permis de repérer une revue systématique avec méta-analyse récente répondant à cette question de recherche [Shen *et al.*, 2019]. Celle-ci a donc été retenue et mise à jour en vérifiant si de nouvelles études primaires pertinentes avaient été réalisées à partir de l'année 2017, soit après la période de

recherche couverte par cette étude. Aucune étude additionnelle n'a satisfait ce critère d'inclusion.

Dans leur revue systématique, Shen et ses collaborateurs ont retenu deux ECRA [Glasier *et al.*, 2010; Creinin *et al.*, 2006] pour comparer les effets indésirables de l'UPA à ceux du LNG [Shen *et al.*, 2019]. Une certaine hétérogénéité méthodologique est à noter entre ces deux ECRA : la première évalue le risque de grossesse lorsque les délais entre la RSNP et la prise d'UPA (50 mg non micronisés) ou de LNG (2 doses de 0,75 mg chacune, prises à un intervalle de 12 heures) [Creinin *et al.*, 2006] sont de 0 à 72 heures, alors que la seconde évalue ce même risque, mais lorsque les délais entre la RSNP et la prise d'UPA (30 mg micronisés) ou de LNG (dose unique de 1,5 mg) sont de 0 à 120 heures [Glasier *et al.*, 2010].

En matière d'effets indésirables, seuls des effets mineurs ont été observés et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résultats obtenus par l'UPA et par le LNG à cet égard (tableau 13).

Tableau 13 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique de Shen *et al.*, 2019 concernant l'innocuité de la COU par le LNG et par l'UPA

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Nausée	UPA	LNG	2 ECRA	3 770	1,14 (0,93 à 1,41)	0 %	0,20	Différence non statistiquement significative.
Vomissement	UPA	LNG	1 ECRA	1 549	1,00 (0,14 à 7,07)	s. o.	1,00	Différence non statistiquement significative.
Céphalée	UPA	LNG	2 ECRA	3 770	1,02 (0,87 à 1,20)	0 %	0,82	Différence non statistiquement significative.
Vertige	UPA	LNG	2 ECRA	3 770	1,06 (0,78 à 1,45)	0 %	0,70	Différence non statistiquement significative.
Fatigue	UPA	LNG	2 ECRA	3 770	1,22 (0,91 à 1,62)	23 %	0,18	Différence non statistiquement significative.
Sensibilité mammaire	UPA	LNG	1 ECRA	1 549	1,07 (0,53 à 2,14)	s. o.	0,86	Différence non statistiquement significative.
Diarrhée	UPA	LNG	1 ECRA	1 549	1,09 (0,48 à 2,45)	s. o.	0,84	Différence non statistiquement significative.
Saignement après traitement	UPA	LNG	1 ECRA	1 549	0,71 (0,23 à 2,24)	s. o.	0,56	Différence non statistiquement significative.
Douleur abdominale	UPA	LNG	1 ECRA	2 221	0,76 (0,54 à 1,06)	s. o.	0,10	Différence non statistiquement significative.
Douleur abdominale basse	UPA	LNG	1 ECRA	1 549	1,15 (0,69 à 1,90)	s. o.	0,60	Différence non statistiquement significative.
Douleur abdominale haute	UPA	LNG	1 ECRA	2 221	0,81 (0,53 à 1,24)	s. o.	0,34	Différence non statistiquement significative.

Groupe ou sous-groupe	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I ²	p	Conclusions
Dorsalgie	UPA	LNG	1 ECRA	2 221	1,31 (0,80 à 2,15)	s. o.	0,28	Différence non statistiquement significative.
Dysménorrhée	UPA	LNG	1 ECRA	2 221	0,90 (0,73 à 1,11)	s. o.	0,32	Différence non statistiquement significative.

COU : Contraception orale d'urgence; LNG : Lévonorgestrel; UPA : Acétate d'ulipristal; RR : risque relatif; IC : Intervalle de confiance; RSNP : Relation sexuelle non protégée; s. o. : Sans objet.

En résumé

- Les profils d'innocuité du LNG et de l'UPA sont similaires. **(Niveau de preuve élevé)**

2.1.4. Amorce ou reprise de la contraception hormonale

Il est peu probable que l'efficacité d'une contraception d'urgence avec le LNG soit affectée par l'amorce ou la reprise d'une contraception hormonale « à début rapide » (*quick start*), soit le jour même de la prescription, car la plupart du temps, cette dernière contient également du LNG [Black et Hussainy, 2017; Murphy *et al.*, 2017]. Cependant, l'efficacité d'un traitement par l'UPA pourrait, quant à elle, être influencée par l'amorce ou la reprise d'une contraception hormonale contenant un progestatif [Black et Hussainy, 2017].

La recherche d'information scientifique a permis de repérer et de retenir quatre études traitant de la reprise ou de l'amorce d'une contraception hormonale après un traitement par l'UPA, dont un ECRA [Brache *et al.*, 2015], un ECNAA [Edelman *et al.*, 2018] et deux revues systématiques [Murphy *et al.*, 2017; Salcedo *et al.*, 2013]. Toutefois, dans la revue systématique de Salcedo et ses collaborateurs, publiée en 2013, les auteurs n'ont identifié aucune publication correspondant à leur critère de sélection [Salcedo *et al.*, 2013]. Ces derniers concluent cependant que selon une préoccupation théorique, en raison du mode d'action de l'UPA, son administration concomitante avec celle d'un progestatif pourrait diminuer son efficacité en tant que COU.

- Brache, V. *et al.* (2015)

Dans cette première publication retenue, Brache et ses collaborateurs ont comparé l'effet du traitement par l'UPA suivi d'un placebo ou d'un progestatif oral seul, soit le désogestrel (DSG) sur la RF des participantes dans les 5 jours suivant le traitement [Brache *et al.*, 2015]. Dans cet ECRA, qui comporte un schéma d'expériences partiellement croisées, effectué à simple insu, 49 participantes ont été traitées soit par l'UPA (30 mg) suivie le lendemain par un placebo, soit par l'UPA (30 mg) suivie le lendemain par du DSG (75 µg x 20 jours), soit par un placebo suivi le lendemain par du DSG (75 µg x 20 jours) (tableau 14). Chaque patiente était suivie pendant 3 cycles menstruels consécutifs. Lors des cycles 1 et 3, lorsque la taille du follicule dominant atteignait 14 mm et plus, les participantes étaient traitées par l'un de ces 3 traitements.

Le cycle 2, quant à lui, constituait un cycle de repos sans traitement. Par conséquent, les participantes se voyaient administrer aléatoirement (croisement partiel), au cours de l'étude, 2 des 3 traitements possibles. Une ETV a été effectuée quotidiennement après les traitements jusqu'à la RF ou jusqu'à ce que la taille du follicule dominant soit inférieure à 14 mm lors de 2 examens consécutifs.

Les résultats indiquent qu'une RF, dans les 5 jours suivant le traitement, a été observée chez 3,4 % des participantes ayant pris de l'UPA combinée au placebo, et un nombre médian de 8 jours avant la RF (tableau 14). Une RF a été observée chez 44,8 % des participantes ayant pris de l'UPA combinée au DSG, et un temps médian avant la RF de 4 jours. Autant la différence entre les pourcentages de participantes ayant eu une RF ($p = 0,0244$) que celle entre les nombres de jours médians avant la RF ($p < 0,0001$) sont statistiquement significatives.

Aucune évaluation de la puissance statistique n'a été effectuée dans cette étude; cependant, les analyses statistiques semblent adéquates et des différences statistiquement significatives sont observées. Les différents types de traitement n'étaient pas tous administrés à chacune des participantes, ce qui aurait permis de faire une étude à schéma d'expérience croisée complet et amélioré la qualité du devis. Les travaux ont été financés par HRA Pharma.

- Edelman, A.B. *et al.* (2018)

Dans la seconde publication, Edelman et ses collaborateurs comparent l'effet du traitement par l'UPA seule et l'effet de ce traitement suivi d'un traitement par un contraceptif oral combiné (COC). Dans cet ECNAA prospectif, 33 participantes ont été traitées par de l'UPA (30 mg) seule ou par de l'UPA suivie d'un COC (150 µg de LNG + 30 µg d'éthinylestradiol (EE)) (tableau 15). Chaque patiente était suivie pendant 3 cycles menstruels consécutifs et les traitements étaient administrés lorsque la présence d'un follicule dominant d'une taille égale ou supérieure à 15 mm était observée. Dans le cycle 1, les participantes prenaient de l'UPA seule, le cycle 2 constituait un cycle de repos et dans le cycle 3, les participantes prenaient de l'UPA suivie, 2 jours plus tard, par le COC pendant 5 jours consécutifs. Après le traitement, les participantes étaient suivies quotidiennement (un échantillon sanguin était alors prélevé et une ETV était effectuée), jusqu'à une RF avérée (disparition complète ou réduction de 50 % de la taille moyenne du follicule dominant) ou pour une durée maximale de 7 jours.

Les résultats indiquent qu'une RF, dans les 5 jours suivant le traitement, a été observée chez 3 % des participantes ayant pris de l'UPA seule alors qu'une RF a été observée chez 27 % des participantes ayant pris de l'UPA combinée au COC. La différence de RF est statistiquement significative ($p = 0,008$).

La puissance statistique de cette étude est de 82 %, ce qui permet d'établir une différence de 15 % avec un seuil de signification bilatérale de 5 %. L'étude a été effectuée chez les mêmes patientes concernant les deux types de traitement, mais de manière continue, sans répartition aléatoire. L'utilisation d'un schéma d'expérience croisée à répartition aléatoire aurait pu améliorer la qualité du devis de l'étude. De même, un placebo, lors du traitement par l'UPA seul, aurait dû être utilisé.

Tableau 14 Effet du DSG sur l'efficacité de l'UPA à retarder ou à inhiber la RF – Brache *et al.*, 2015

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultats d'intérêt	Résultats			
					UPA + placebo	UPA + DSG	Placébo + DSG	p vs UPA+DSG
Brache <i>et al.</i> (2015) Pays-Bas, République dominicaine (Octobre 2012 à septembre 2013)	ECRA, simple insu, schéma d'expérience partiellement croisée (2 sites)	<p>Critères d'inclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes adultes (18 à 35 ans) IMC < 30 kg/m² Cycle menstruel régulier de 24 à 35 jours N'ayant pas utilisé la contraception hormonale au cours du cycle complet précédant l'étude Protection de la grossesse par une stérilisation chirurgicale ou l'usage de barrières <p>Critères d'exclusion des participantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse, allaitement Usage d'un DIU Frottis cervical anormal défini comme de haut grade au cours des 11 mois précédant l'étude Antécédent de cancer Usage de glucocorticoïde pour un traitement chronique Usage de médicaments interagissant avec l'UPA ou le DSG <p>Nb de participantes initial : 49 Nb de participantes finales : 41 ont terminé l'étude; 48 incluses dans les analyses d'efficacité Nombre total de cycles traités : 90</p> <p>Âge moyen (ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA + placebo : 26,8 ± 5,0 UPA + DSG : 27,1 ± 4,5 Placébo + DSG : 26,0 ± 4,1 <p>IMC moyen (kg/m²) :</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA + placebo : 23,1 ± 3,2 UPA + DSG : 23,7 ± 3,3 Placébo + DSG : 23,2 ± 2,8 <p>Nombre total de cycles utilisés pour les analyses d'efficacité : 87</p> <ul style="list-style-type: none"> UPA + placebo : 29 UPA + DSG : 29 Placébo + DSG : 29 	<p>Traitement :</p> <p>UPA : dose unique de 30 mg DSG : 75 µg x 20 jours</p> <p>Chaque participante était traitée pendant 3 cycles, par une combinaison de traitements différente (UPA + placebo ou UPA + DSG ou placebo + DSG) au cycle 1 et 3, séparés par un cycle de repos (cycle 2).</p> <p>À compter du 6^e jour après le début de la menstruation, les participantes se rendaient au centre d'étude 3 fois par semaine, jusqu'à ce que le diamètre moyen du follicule dominant soit ≥ 12 mm, mesuré par ETV, puis 1 fois par jour jusqu'à ce que le diamètre moyen atteigne de 14 mm à 16 mm. Une fois que le follicule dominant mesurait ≥ 14 mm, les participantes étaient réparties aléatoirement dans les différents groupes de traitement.</p> <p>Les participantes ont effectué des visites quotidiennes (jours 1 à 6) pour mesurer le follicule dominant, la P, la LH et l'estradiol. L'ETV a été effectuée tous les jours jusqu'à la RF ou jusqu'à ce que le follicule dominant ait atteint < 14 mm lors de 2 visites consécutives.</p> <p>Ovulation : RF documentée par ETV et un taux sérique de P ≥ 10 nmol/l lors de 2 visites consécutives.</p>	<p>RF dans les ≤ 5 jours suivants</p> <p>Nombre de jours médian avant l'ovulation (0,025; 0,75)</p>	1/29 ^a (3,4 %)	13/29 (44,8 %)	11/29 ^b (37,9 %)	^a p = 0,0244* ^b p = 0,3360*
					8,0 ^c (5,6 à 12,6)	4,0 (3,5 à 8,7)	3,0 ^d (3,0 à 4,8)	^c p < 0,0001** ^d p = 0,5485**

DIU : Dispositif intra-utérin; ECRA : Essai clinique à répartition aléatoire; IMC : Indice de masse corporelle; UPA : Acétate d'ulipristal; DSG : Désogestrel; ETV : Échographie transvaginale; LH : Hormone lutéinisante; P : Progestérone; RF : rupture folliculaire.

*Modèle de régression logistique (effet fixe : traitement; effet aléatoire : participante); ** Wilcoxon, Mann et Whitney.

Tableau 15 Effet d'un COC sur l'efficacité de l'UPA à retarder ou à inhiber la RF – Edelman *et al.*, 2018

Auteurs (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nombre de sites)	Caractéristiques des participants	Caractéristiques de l'intervention	Résultat d'intérêt	Résultats		
					UPA	UPA + COC	p
Edelman <i>et al.</i> (2018) États-Unis (Octobre 2015 à juin 2017)	ENCAA Étude prospective (devis ouvert) (1 site)	<p>Critères d'inclusion des participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Femmes en bonne santé, âgées de 18 à 35 ans IMC < 28 kg/m² Cycle menstruel régulier (21 à 35 jours) <p>Protection de la grossesse par une contraception non hormonale</p> <p>Critères d'exclusion des participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse ou allaitement En essai de procréation Intolérance ou allergie aux produits utilisés Trouble métabolique (dysfonction de la thyroïde, syndrome des ovaires polykystiques) Usage de médicaments affectant le métabolisme des stéroïdes sexuels Tabagisme Catégories 3 ou 4 dans les critères d'admissibilité (MEC) du CDC pour l'usage de COC. <p>Nb de participantes initial : 36 Nb de participantes final : 33 Âge moyen : 28,4 ± 3,9 ans IMC : 23,4 ± 2,4 kg/m²</p>	<p>Traitement : UPA : dose unique de 30 mg COC : 150 µg de LNG + 30 µg d'EE chaque jour pendant au moins 5 jours</p> <p>Les participantes étaient suivies durant 3 cycles menstruels consécutifs. Dans le cycle 1, les participantes ont pris uniquement de l'UPA. Le cycle 2 était un cycle de repos. Dans le cycle 3, les participantes prenaient de l'UPA, et 2 jours plus tard, des COC chaque jour pendant au moins 5 jours.</p> <p>Dans les cycles 1 et 3, les participantes étaient suivies tous les 2 jours (ETV pour évaluer l'activité folliculaire et prélèvement d'un échantillon sanguin pour mesurer la P et la LH), jusqu'à ce que la taille du follicule dominant atteigne plus de 15 mm.</p> <p>Le traitement était pris lorsque la taille du follicule dominant atteignait 15 mm. Après le traitement, les participantes étaient suivies quotidiennement (prélèvement d'un échantillon sanguin et ETV), jusqu'à ce que la RF soit avérée (disparition complète ou réduction de 50 % de la taille moyenne du follicule dominant) ou pour une durée maximale de 7 jours.</p>	RF dans les 5 jours suivant le traitement	1/33 (3 %)	9/33 (27 %)	p = 0,008

ENCAA : Étude comparative avant-après; IMC : Indice de masse corporelle; UPA : Acétate d'ulipristal; COC : Contraceptif oral combiné; LNG : Lévonorgestrel; EE : éthinylestradiol; ETV : Échographie transvaginale; MEC : *medical eligibility criteria*.

- Murphy, L.E. et al. (2017)

La dernière publication retenue est une revue systématique effectuée par Murphy et ses collaborateurs [Murphy *et al.*, 2017]. Dans cette revue systématique, quatre résultats d'intérêt étaient recherchés, dont l'efficacité de l'amorce rapide d'une contraception hormonale après l'usage d'une COU. Une seule étude a été retenue par les auteurs concernant cet élément, soit l'étude de Brache et ses collaborateurs de 2015 [Brache *et al.*, 2015] abordée précédemment. Un rapport de cotes (RC), de 0,04 (IC à 95 % : 0,1 à 0,37), calculé par Murphy à partir des résultats de l'étude retenue, indique que l'amorce rapide de l'usage du DSG (contraceptif hormonal) après un traitement par l'UPA réduit de manière statistiquement significative l'efficacité de ce dernier sur le plan de l'inhibition de la RF. Les auteurs mentionnent que la conclusion de leur revue systématique appuie la recommandation des lignes directrices du FSRH, à savoir qu'un délai de 5 jours devrait être respecté entre la prise de l'UPA et la reprise ou l'amorce d'une contraception hormonale.

En résumé

- L'amorce ou la reprise rapide de la contraception hormonale (DSG ou COC) à la suite d'un traitement par l'UPA peut réduire de manière statistiquement significative l'efficacité de ce dernier sur le plan de l'inhibition de la RF.
(Niveau de preuve modéré)

2.2. Modalités d'usage

La recherche systématique a permis de repérer 2 331 publications, parmi lesquelles 8 documents contenant des recommandations sur les modalités d'usage ont été retenus, à savoir :

- 7 GPC [FSRH, 2019; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015] et
- 1 protocole provincial [Guilbert *et al.*, 2018].

Le processus de sélection des documents contenant des recommandations, sous forme de diagramme de flux (annexe C), la liste des documents inclus et exclus (annexe D) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (annexe E) et l'extraction des documents contenant des recommandations (annexe G) sont présentés dans les annexes du présent rapport.

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus lors de la consultation des parties prenantes (comité consultatif, futurs utilisateurs et lecteurs externes) et par l'extraction des critères de recevabilité (annexe H) et des monographies (annexe I) [Santé Canada, 2019; Curtis *et al.*, 2016b; FSRH, 2016; OMS, 2015].

2.2.1. Posologie

Les monographies et les documents contenant des recommandations indiquent tous les mêmes posologies concernant le LNG et l'UPA [FSRH, 2019; Santé Canada, 2019; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015], à savoir :

- LNG : dose unique de 1,5 mg ou 2 doses de 0,75 mg par voie orale (PO) ou une dose fractionnée, soit une dose de 0,75 mg, suivie d'une 2^e dose de 0,75 mg 12 heures plus tard;
- UPA : dose unique de 30 mg PO.

Il est mentionné, dans les documents qui contiennent des recommandations, qu'en présence de vomissement dans les 2 heures [OMS, 2017] ou dans les 3 heures [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Curtis *et al.*, 2016a] suivant la prise de LNG, et dans les 3 heures suivant la prise d'UPA [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a], une nouvelle dose du même contraceptif d'urgence devrait être reprise, et ce, dès que possible.

Il est indiqué dans 4 documents qui contiennent des recommandations, qu'il est important de ne pas administrer de l'UPA et du LNG de façon concomitante à des fins de contraception d'urgence [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Il est mentionné, dans un GPC, que l'UPA pourrait être administrée 7 jours après le LNG, alors que le LNG pourrait être administré 5 jours après l'UPA [FSRH, 2017]. Dans ce même GPC, il est proposé qu'une dose de 3,0 mg de LNG pourrait être administrée à une femme dont l'IMC est supérieur à 26 kg/m² ou dont le poids est supérieur à 70 kg, de même qu'à une femme qui prend des médicaments inducteurs du CYP3A4.

Les membres du comité consultatif approuvent les recommandations contenues dans ces documents concernant la posologie et la contre-indication de l'usage concomitant du LNG et de l'UPA. Ils considèrent que le délai prescrit entre la prise du contraceptif oral d'urgence et un vomissement devrait être uniformisé, soit à 3 heures, tant dans le cas de l'UPA que dans le cas du LNG. Les membres du comité indiquent que de doubler la dose de LNG (3,0 mg) en fonction d'une médication en concomitance avec des inducteurs du CYP3A4 n'est plus une pratique recommandée ni retenue par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Ils ont également mentionné que d'administrer 3,0 mg de LNG à une femme dont l'IMC est élevé n'est pas une pratique actuellement répandue au Québec et qu'avec la possibilité de donner l'UPA dans cette situation, ils considèrent qu'il ne serait probablement pas avisé de favoriser une nouvelle pratique qui repose uniquement sur des données pharmacocinétiques.

OUTIL CLINIQUE

	LNG	UPA	PRÉCISIONS
POSOLOGIE			
Dose unique	1,5 mg PO	30 mg PO	Si vomissements \leq 3 heures après ingestion, administrer une nouvelle dose dès que possible.
Usage concomitant	• Ne pas administrer du LNG et de l'UPA en concomitance à des fins de contraception d'urgence.		

2.2.2. Choix du traitement

En ce qui concerne le choix de la méthode de contraception d'urgence, 5 documents contenant des recommandations mentionnent que l'insertion d'un dispositif intra-utérin (DIU) recouvert de cuivre est la méthode la plus efficace [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. De plus, son usage est recommandé jusqu'à 7 jours après une RSNP [Guilbert *et al.*, 2018]. Toutefois, il est recommandé de fournir une COU même lors de l'orientation de la patiente vers la pose d'un DIU recouvert de cuivre en raison du risque de délai prolongé avant celle-ci [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017].

Bien que l'outil se concentre uniquement sur la COU, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une note au bas du tableau devrait indiquer que le DIU recouvert de cuivre demeure une option jusqu'à 7 jours après la RSNP et que des informations complémentaires sur ce DIU devraient être présentées au verso de l'outil.

OUTIL CLINIQUE

DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN (DIU) RECOUVERT DE CUIVRE	<ul style="list-style-type: none">• L'insertion d'un DIU recouvert de cuivre est la méthode de contraception d'urgence la plus efficace.• Le DIU recouvert de cuivre demeure une option jusqu'à 7 jours suivant la relation sexuelle non protégée.• L'efficacité du DIU n'est pas influencée par l'indice de masse corporelle.• Il est recommandé de fournir une COU à une patiente même lorsqu'elle est orientée vers une consultation pour la pose d'un DIU recouvert de cuivre, en cas de délai prolongé avant la pose.
---	---

2.2.2.1. Effet du délai entre la RSNP et le traitement

Le délai entre la RSNP et la prise du traitement est un des facteurs pouvant influencer l'efficacité de la COU. Cinq GPC indiquent que le LNG est efficace lorsqu'il est administré moins de 72 heures après une RSNP et qu'une perte d'efficacité progressive est constatée à mesure que le délai entre la RSNP et la prise de la COU s'allonge [Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Alors que dans 4 GPC, il est mentionné que l'efficacité de l'UPA n'est pas affectée par le délai entre la RSNP et la prise de la COU, et ce, jusqu'à 5 jours après celle-ci, les résultats rapportés dans 5 documents contenant des recommandations suggèrent que l'UPA est plus efficace que le LNG. Cependant, dans la majorité des documents contenant des recommandations, il est précisé que cette différence

d'efficacité de l'UPA est plus particulièrement présente dans les jours 4 et 5 suivant la RSNP [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015].

Les membres du comité consultatif approuvent les conclusions fondées sur les données issues de la revue systématique présentées dans la section 2.1.2.1, à savoir que le LNG et l'UPA possèdent une efficacité similaire sur les taux de grossesses dans un délai allant de 0 à 72 heures entre la RSNP et la prise du traitement et que l'efficacité du LNG diminue graduellement plus de 72 heures après la RSNP. Ils proposent donc de privilégier le LNG dans un délai de 0 à 72 heures après une RSNP, étant donné le prix courant moins élevé du LNG. Selon les membres du comité consultatif, l'UPA est toutefois la COU à privilégier lorsque la RSNP a eu lieu depuis plus de 72 heures. Cependant, ils considèrent qu'il est important de laisser l'option du LNG disponible concernant ce délai, parce qu'il ne faudrait pas empêcher une femme de recevoir un traitement qui peut être efficace lorsque l'UPA n'est pas une option (p. ex. : contre-indication, rupture de stock).

OUTIL CLINIQUE			
	LNG	UPA	PRÉCISIONS
EFFICACITÉ			
Temps écoulé depuis la dernière relation sexuelle non protégée¹	≤ 72 h	✓ À privilégier ²	✓ Efficacité du LNG et de l'UPA similaire
	> 72 h et ≤ 120 h	✓	✓ Efficacité de l'UPA possiblement plus élevée que celle du LNG
¹ Après 120 heures, l'efficacité d'une COU est inconnue; le dispositif intra-utérin recouvert de cuivre demeure une option jusqu'à 7 jours après la relation sexuelle non protégée. ² Lorsqu'il est impossible de fournir l'option privilégiée, l'autre choix de COU demeure une bonne option de rechange.			

2.2.2.2. Effet de la phase du cycle menstruel au moment du traitement

Dans les différents GPC retenus sur ce sujet, il est mentionné que la COU est inefficace lorsqu'elle est prise le jour de l'ovulation ou après celle-ci. De plus, il y est précisé que le LNG est efficace seulement avant la poussée de LH et lorsque la taille du follicule dominant a atteint de 14 mm à 17 mm, alors qu'il est inefficace lorsque la poussée de LH est commencée ou lorsque la taille du follicule dominant a atteint 18 mm. Quant à l'UPA, elle demeure efficace jusqu'au pic de LH ou lorsque la taille du follicule dominant a atteint 18 mm [Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015].

Les membres du comité consultatif approuvent les conclusions fondées sur les données issues de la revue systématique présentées dans la section 2.1.2.2, à savoir que l'UPA inhiberait une plus grande proportion de RF que le LNG, dans les cinq jours suivant le traitement, et que son action n'est pas influencée par l'amorce de la poussée de LH, contrairement au LNG. Toutefois, il a été mentionné par les membres du comité que les patientes, en général, ne connaissent pas suffisamment leur cycle menstruel pour déterminer précisément le moment dans leur cycle où la RSNP a eu lieu, de même que lors de la prise de traitement. Cette lacune combinée au fait que la seule différence

pratique entre le LNG et l'UPA concerne leur efficacité avant ou après la poussée de LH (fenêtre temporelle de 24 heures) rend difficile l'application de ce critère dans un outil clinique. Toutefois, ils précisent qu'il pourrait être intéressant de laisser certaines informations dans l'outil à l'intention des femmes qui connaissent bien leur cycle menstruel et leur ovulation et qui, par conséquent, pourraient profiter de la meilleure option de traitement selon la situation. Les membres du comité proposent de ne pas ajouter, dans l'outil, un point concernant l'inefficacité de la COU une fois le pic de LH atteint ou l'ovulation passée, le but étant d'éviter que la COU ne soit pas fournie à une femme convaincue que son ovulation a eu lieu, alors que cela pourrait ne pas être le cas.

2.2.2.3. Effet de l'IMC ou du poids

Selon ce qui est rapporté dans 3 GPC, la COU à privilégier chez une femme dont l'IMC est supérieur à 25 kg/m² ou 30 kg/m² serait l'UPA [FSRH, 2019; FSRH, 2017; OMS, 2017; Black *et al.*, 2015]. Dans tous les documents contenant des recommandations, il est mentionné que le LNG est moins efficace chez les femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 25 kg/m² ou à 30 kg/m² [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015] ou un poids \geq 70 kg [FSRH, 2019; FSRH, 2017] ou 75 kg [Guilbert *et al.*, 2018]. Dans 2 GPC, l'UPA est considérée moins efficace lorsque l'IMC est supérieur à 30 kg/m² [FSRH, 2019; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017] alors que dans deux autres documents contenant des recommandations, cette limite est fixée à 35 kg/m² [Guilbert *et al.*, 2018; Black *et al.*, 2015]. Il est mentionné dans 4 documents contenant des recommandations que l'efficacité du DIU recouvert de cuivre n'est pas influencée par l'IMC et serait la meilleure option, lorsque celle-ci est disponible, pour une femme dont l'IMC est supérieur à 30 mg/m² [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Cependant, dans la majorité des documents contenant des recommandations, il est précisé que la COU ne devrait pas être déconseillée en fonction de l'IMC, parce que le LNG et l'UPA conservent tout de même une certaine efficacité.

Selon les membres du comité consultatif, il serait pertinent de fixer la limite d'IMC à 30 kg/m² avant de privilégier un traitement par l'UPA, parce que les données de la revue systématique présentée dans la section 2.1.2.3 présentent une réduction significative de l'efficacité du LNG sur le plan du taux de grossesses lorsqu'il est administré à des femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m². Les membres du comité consultatif sont conscients que les niveaux de preuve de tous les résultats concernant les IMC sont jugés faibles et que la publication de nouvelles données provenant des études actuellement en cours (NCT03537768, juillet 2020; NCT02859337, octobre 2021; NCT02863445, octobre 2021) pourrait changer cette limite et les suggestions de traitement associées à l'IMC. De fixer une limite basée sur le poids des femmes n'est pas recommandé par les membres du comité consultatif, parce que cela pourrait envoyer un message opposé à celui relatif à l'IMC. De plus, les membres considèrent que l'IMC est la mesure la plus fiable et celle actuellement utilisée dans la pratique au Québec.

OUTIL CLINIQUE

		LNG	UPA	PRÉCISIONS
EFFICACITÉ				
Indice de masse corporelle	≤ 30 kg/m ²	✓ À privilégier ²	✓	Efficacité du LNG et de l'UPA similaires
	> 30 kg/m ²	✓	✓ À privilégier ²	Efficacité de l'UPA possiblement plus élevée que celle du LNG

² Lorsqu'il est impossible de fournir l'option privilégiée, l'autre choix de COU demeure une bonne option de recharge.

2.2.3. Situations particulières et précautions

Dans les monographies et les différents documents contenant des critères de recevabilité (annexes H et I), il est indiqué que la présence d'une hypersensibilité au produit utilisé ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent la COU sont des contre-indications. Sur le plan de la recevabilité de la COU, l'UPA et le LNG ne sont visés, en général, par aucune restriction ou, dans certaines conditions, les avantages de la COU l'emportent sur les risques théoriques ou avérés de leur utilisation [Santé Canada, 2019; Curtis *et al.*, 2016b; FSRH, 2016; OMS, 2015].

2.2.3.1. Grossesse

La grossesse est une contre-indication de l'usage d'une COU en raison de l'inefficacité de celle-ci dans cette situation [Santé Canada, 2019; Curtis *et al.*, 2016b; FSRH, 2016; OMS, 2015]. Toutefois, selon ce qu'indiquent la majorité des GPC, la prise d'une COU en présence d'une grossesse n'amène aucun risque sur le déroulement de celle-ci et, lorsqu'une COU est prise tôt au début d'une grossesse, elle n'affecterait pas le développement ou la croissance du fœtus [Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. De plus, l'usage du LNG ou de l'UPA ne semble pas faire augmenter le risque d'une grossesse ectopique [FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015].

Les membres du comité consultatif approuvent ces conclusions. Le fait d'inscrire au verso de l'outil que la notion de contre-indication en cas d'une grossesse est uniquement liée à un manque d'efficacité dans cette situation et que l'usage d'une COU n'a aucun effet connu sur la grossesse ou sur le développement du fœtus pourrait être rassurante pour le prescripteur, parce que les tests de grossesse ne sont pas nécessairement fiables à ce stade précoce de la grossesse.

OUTIL CLINIQUE

GROSSESSE	<ul style="list-style-type: none"> • Chez une patiente enceinte, l'usage de la COU est inefficace. • Le LNG et l'UPA ne sont pas considérés comme des agents abortifs : <ul style="list-style-type: none"> - ils n'entraînent aucun risque pour le déroulement d'une grossesse; - ils n'ont aucun effet connu sur le développement ou la croissance du fœtus; - ils ne font pas augmenter le risque de grossesse ectopique.
-----------	---

2.2.3.2. Interactions médicamenteuses

Selon ce qu'indiquent les monographies et la majorité des documents contenant des recommandations, le métabolisme du LNG et de l'UPA est augmenté lors de l'utilisation concomitante d'inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 [Santé Canada, 2019; Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Toutefois, cette interaction n'est pas considérée comme une contre-indication à l'usage d'une COU dans la majorité des documents qui contiennent recommandations, mais il y est mentionné que les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pourraient atténuer l'efficacité de la COU et qu'il serait bien d'en aviser les femmes dans cette situation [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. De plus, les critères de recevabilité indiquent que l'usage d'une COU offre plus d'avantages que de risques et elle est recommandée, même lorsqu'un médicament inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 est pris en concomitance [Curtis *et al.*, 2016b; FSRH, 2016; OMS, 2015].

Les membres du comité consultatif ont mentionné que la prise concomitante d'un médicament inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 ne devrait en aucun cas empêcher de prescrire une COU à une femme, parce que la COU est administrée en une seule dose et que cela n'aura aucun effet à long terme sur la fonction du médicament inducteur de CYP3A4. Les membres du comité considèrent tout de même qu'il serait pertinent de conserver ce point dans l'outil, afin de rassurer le prescripteur et d'éviter qu'une COU ne soit pas prescrite en raison de la présence de ces inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 dans la médication d'une patiente.

Les monographies et trois GPC indiquent que l'UPA (un antiprogestatif) et les progestatifs peuvent interagir et ainsi diminuer théoriquement l'efficacité de l'un et de l'autre [Santé Canada, 2019; FSRH, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015]. Il est recommandé, dans ces guides, de prescrire du LNG aux femmes ayant eu recours à une forme de contraception hormonale – progestatif seul (p. ex. : acétate de médroxyprogestérone, noréthindrone) ou contraceptifs oraux combinés (p. ex. : comprimé, timbre, anneau) – au cours des 7 jours précédant la prise de la COU [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Raymond *et al.*, 2015]. Les membres du comité consultatif approuvent les conclusions sur ce risque de diminution théorique de l'efficacité de l'UPA dans cette situation. Toutefois, ils mentionnent que le niveau de preuve est jugé très faible et que de ne pas recommander l'UPA dans ces situations limiterait de beaucoup son usage et pourrait empêcher certaines femmes (p. ex. : IMC > 30 kg/m², RSNP > 72 heures), de recevoir un traitement approprié.

OUTIL CLINIQUE

	LNG	UPA	PRÉCISIONS
SITUATIONS PARTICULIÈRES ET PRÉCAUTIONS			
Contraception hormonale³ prise au cours des 7 jours précédents	✓	⚠	Interaction théorique entre l'UPA et les progestatifs pris au cours des 7 jours précédents : pourrait diminuer l'efficacité de l'UPA.
Prise concomitante d'un médicament inducteur du CYP3A4	⚠	⚠	Fournir une COU, même en cas de prise concomitante d'un inducteur du CYP3A4 (<i>demeurer vigilant quant à la possibilité d'une efficacité réduite du LNG et de l'UPA</i>).

³ Contraception hormonale : progestatif seul (p. ex. : acétate de médroxyprogestérone, noréthindrone) ou contraceptifs oraux combinés (p. ex. : comprimé, timbre, anneau).

2.2.3.3. Précautions

Dans deux GPC, il est mentionné que les femmes chez lesquelles l'usage régulier de contraceptifs oraux combinés est contre-indiqué peuvent utiliser une COU en toute sécurité [Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Les membres du comité consultatif considèrent que ce point est très pertinent et doit être présent dans l'outil, parce qu'il y a eu des situations où la COU a été refusée à des patientes pour cette raison et que cela ne devrait pas arriver.

Selon ce qui est indiqué dans quatre GPC et selon les critères de recevabilité et la monographie du produit, une femme qui allaite et qui prend du LNG n'a pas à arrêter l'allaitement [Santé Canada, 2019; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Curtis *et al.*, 2016b; OMS, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Il est proposé, dans un des guides, que la prise du LNG pourrait se faire tout juste après l'allaitement pour limiter l'exposition de l'enfant à la COU [FSRH, 2017]. Selon ce qui est indiqué dans 2 GPC, une femme qui allaite et qui prend de l'UPA devrait suspendre l'allaitement pendant une semaine, tout en continuant de tirer et d'éliminer son lait durant cette période [FSRH, 2017; OMS, 2017]. Toutefois, dans un GPC, il est mentionné qu'une suspension de l'allaitement de 24 heures pourrait être suffisante [Curtis *et al.*, 2016a], alors qu'un autre GPC indique qu'il n'est pas nécessaire de suspendre l'allaitement [Hamdaoui *et al.*, 2018]. La monographie, quant à elle, indique que la prise d'UPA par une femme qui allaite n'est pas recommandée [Santé Canada, 2019], alors que les critères de recevabilité indiquent soit qu'il n'y a aucune restriction [Curtis *et al.*, 2016b], soit que les avantages de l'UPA l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés [OMS, 2015]. Il y est mentionné que l'UPA est excrétée dans le lait maternel dans une concentration maximale obtenue durant les 24 premières heures, atteignant un pic de 1 à 3 heures après l'administration et, par la suite, diminue rapidement de 24 à 48 heures après [Curtis *et al.*, 2016a; Curtis *et al.*, 2016b].

Les membres du comité consultatif considèrent qu'une période d'une semaine d'arrêt d'allaitement est beaucoup trop longue, d'autant plus que selon ce qui est indiqué dans un des GPC, seulement 1 % de l'UPA passerait dans le lait maternel [Hamdaoui *et al.*, 2018]. Ils considèrent donc qu'une période de 24 heures de suspension de l'allaitement serait suffisante.

OUTIL CLINIQUE

	LNG	UPA	PRÉCISIONS
SITUATIONS PARTICULIÈRES ET PRÉCAUTIONS			
Présence d'une contre-indication de l'usage des contraceptifs oraux combinés	✓	✓	En raison du fait que la COU est administrée en dose unique, l'usage de l'UPA et du LNG est possible.
Allaitement	✓ Aucun arrêt	✓ Arrêt : 24 h	LNG : Prendre idéalement après une séance d'allaitement UPA : Il est préférable de suspendre l'allaitement durant 24 heures (tirer son lait et le jeter durant cette période).

2.2.3.4. Mode d'action

Selon ce qui est indiqué dans la majorité des documents contenant des recommandations, le mode d'action de la COU serait, entre autres, de retarder ou d'inhiber l'ovulation [Guilbert *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Il y est mentionné que le LNG n'affecte ni la réceptivité endométriale ni l'implantation, que l'UPA n'exerce que peu ou pas d'effet sur l'endomètre et que la COU n'a aucun effet lorsqu'elle est administrée après l'ovulation et qu'elle ne peut pas être considérée comme un agent abortif. Selon les membres du comité consultatif, l'information sur l'absence d'effet abortif de la COU devrait se retrouver au verso de l'outil, parce qu'il s'agit d'une information pertinente et rassurante à fournir lors de la prescription d'une COU.

OUTIL CLINIQUE

MODE D'ACTION DE LA CONTRACEPTION ORALE D'URGENCE (COU)

- La COU agit principalement en inhibant ou en retardant l'ovulation.
- Le **LNG** affecte le développement du follicule dominant avant la poussée de l'hormone lutéinisante. Il n'affecte ni la réceptivité endométriale ni l'implantation.
- L'**UPA** exerce un effet inhibiteur sur la rupture folliculaire et demeure efficace jusqu'au pic de l'hormone lutéinisante. Elle n'exerce que peu ou pas d'effet sur l'endomètre.

2.2.4. Au cours du cycle menstruel

Il est difficile de déterminer avec certitude la période de fertilité d'une femme et par conséquent, selon ce qui est indiqué dans 3 GPC, une COU devrait être offerte, peu importe le moment du cycle menstruel où la RSNP a eu lieu et où le traitement est administré [FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Un des guides indique que l'UPA serait à privilégier si la RSNP a eu lieu 5 jours tout au plus avant la date d'ovulation prévue, de même que lorsque la date d'ovulation est impossible à établir [FSRH, 2017]. Les membres du comité consultatif approuvent la suggestion de fournir une COU, peu importe le moment du cycle menstruel au cours duquel la RSNP a eu lieu et où le traitement est administré. Dans la section 2.2.3.2, les membres indiquaient qu'il pourrait être intéressant d'inscrire certaines informations dans l'outil à l'intention des femmes qui connaissent bien leur cycle menstruel et leur ovulation. Ils ont donc proposé d'ajouter une phrase mentionnant que lorsqu'il est possible de déterminer que le traitement serait donné à un moment rapproché de l'ovulation (moins de 36 heures), l'UPA serait alors l'option à choisir.

OUTIL CLINIQUE

		LNG	UPA	PRÉCISIONS
CYCLE MENSTRUEL				
Moment du cycle menstruel où la COU est administrée	Moins de 36 heures avant l'ovulation	✘	✔	L'UPA maintient une certaine efficacité après le début de la poussée de l'hormone lutéinisante. En cas de contre-indication de l'usage de l'UPA, le dispositif intra-utérin recouvert de cuivre demeure une option.
	Impossible à déterminer	✔	✔	Offrir une COU, peu importe le jour du cycle menstruel où le traitement est administré.

Dans trois GPC, il est mentionné que lorsqu'une RSNP a eu lieu précédemment au cours du même cycle menstruel, une femme ne devrait pas se voir refuser un traitement par une COU pour une nouvelle RSNP en raison d'un risque de grossesse [FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015], parce que les données suggèrent que la prise d'une COU n'affecte pas une grossesse en cours et n'altère pas le développement du fœtus [FSRH, 2017]. De plus, dans deux GPC, il est mentionné que si une COU a été prise précédemment durant le même cycle, la prise de la même COU est possible pour une nouvelle RSNP [FSRH, 2017; Raymond *et al.*, 2015]. Un des guides indique que, lorsqu'il est impossible de prescrire la même COU, il est possible de prescrire l'UPA 7 jours après la prise de LNG, et de prescrire du LNG 5 jours après la prise d'UPA [FSRH, 2017]. Il est également mentionné dans la majorité des documents qui contiennent des recommandations que lorsque ces situations se présentent, il est important de mentionner à la patiente que la COU n'est pas un mode de contraception permanent (c.-à-d. ne protège pas d'une grossesse pour les RSNP subséquentes) et régulier. D'ailleurs, il est mentionné dans 4 GPC que lorsqu'une RSNP subséquente à la prise d'une COU a lieu, le risque de grossesse augmente en raison du possible retard d'ovulation occasionné par la COU [FSRH, 2017; OMS, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Pour cette raison, dans ces mêmes guides, l'usage d'une contraception d'appoint (p. ex. : méthodes barrières) est recommandé jusqu'à la fin du cycle menstruel en cours et jusqu'à l'amorce ou la reprise d'une méthode de contraception régulière.

Finalement, dans quatre GPC, il est mentionné que l'usage d'une COU pourrait affecter le moment de la prochaine menstruation [Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Selon ce qui est indiqué dans deux de ces guides, la majorité des femmes qui utilisent une COU auront leur menstruation dans les sept jours avant ou après la date prévue de celle-ci [FSRH, 2017; Black *et al.*, 2015]. Toutefois, la prise de LNG fait augmenter le risque que la menstruation arrive plus précocement alors que la prise d'UPA fait augmenter le risque que la menstruation arrive plus tardivement [Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017].

Selon les membres du comité consultatif, il est important que la COU soit prescrite même lors d'une seconde RSNP au cours d'un même cycle parce que, selon eux, il faut se fier uniquement à la dernière relation sexuelle pour prendre la décision. De plus, ils

mentionnent que le LNG et l'UPA n'ont aucun effet dommageable connu sur la grossesse en cours ou le développement du fœtus. De même, les membres du comité consultatif sont en accord avec la prise de la même COU une seconde fois dans un même cycle ainsi qu'avec les délais nécessaires avant de prescrire une COU différente. Ils considèrent qu'il est important de laisser cette information sur les délais dans l'outil, parce que les deux contraceptifs oraux d'urgence ne sont pas toujours accessibles et disponibles, surtout dans les milieux scolaires et dans les CLSC. Cependant, certains mentionnent qu'un ajustement de l'approvisionnement en UPA pourrait être en cours dans plusieurs CLSC, surtout depuis qu'elle est remboursée par le RPAM. Les membres du comité consultatif approuvent la conclusion selon laquelle une COU n'est pas un moyen de contraception permanent et régulier, que le risque de grossesse augmente lors d'une RSNP subséquente à la prise d'une COU et que la COU peut avoir un effet sur la survenue de la prochaine menstruation.

OUTIL CLINIQUE

	LNG	UPA	PRÉCISIONS
CYCLE MENSTRUEL			
Autre relation sexuelle non protégée ayant eu lieu précédemment dans le même cycle menstruel	✓	✓	Se fier uniquement à la dernière relation sexuelle non protégée pour la prise en charge ⁴ .
Usage de la COU précédemment dans le même cycle menstruel	✓	✓	Un second usage d'un même contraceptif oral d'urgence est possible et préférable, mais au besoin : <ul style="list-style-type: none"> le LNG peut être administré 5 jours après l'UPA; l'UPA peut être administrée 7 jours après le LNG.

Relation sexuelle non protégée subséquente	<ul style="list-style-type: none"> La COU n'est pas un moyen de contraception permanent. Le risque de grossesse augmente lors d'une relation sexuelle non protégée subséquente à l'usage de la COU dans un même cycle menstruel, en raison du possible retard d'ovulation.
Contraception d'appoint	<ul style="list-style-type: none"> Une méthode de contraception d'appoint (p. ex.: méthode barrière) est nécessaire après l'usage d'un contraceptif oral d'urgence : <ul style="list-style-type: none"> jusqu'à la fin du cycle menstruel et ultérieurement si aucune contraception hormonale n'est amorcée OU <ul style="list-style-type: none"> pendant la période entre la prise d'une COU et l'amorce ou la reprise d'une contraception hormonale (minimum de 5 jours dans le cas de l'UPA) ET <ul style="list-style-type: none"> pendant les 7 jours suivant l'amorce ou la reprise d'une contraception hormonale.
Prochaine menstruation	<ul style="list-style-type: none"> L'usage d'une COU pourrait affecter le moment de la prochaine menstruation : <ul style="list-style-type: none"> la majorité des femmes auront leur menstruation au cours des sept jours avant ou après le moment prévu; la prise de LNG fait augmenter le risque que la menstruation arrive plus rapidement; la prise d'UPA fait augmenter le risque que la menstruation arrive plus tardivement.

⁴ Si l'autre relation sexuelle non protégée a eu lieu depuis plus de 120 heures mais depuis moins de 7 jours, l'usage du dispositif intra-utérin recouvert de cuivre demeure une option.

2.2.5. Reprise de la contraception hormonale régulière

Selon ce qui est indiqué dans tous les documents retenus qui contiennent des recommandations, l'amorce ou la reprise de contraception hormonale régulière peut avoir lieu le même jour ou le lendemain de la prise de LNG ou 5 jours après la prise d'UPA [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Lors de l'amorce ou de la reprise de contraception hormonale régulière, il est important qu'une méthode de contraception d'appoint soit utilisée pendant les 7 premiers jours après la prise de LNG ou dans les 12 premiers jours après la prise d'UPA. [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Guilbert *et al.*, 2016; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]

Les membres du comité consultatif approuvent ce qui est indiqué dans les documents contenant des recommandations sur l'amorce d'une contraception ou la reprise de la contraception hormonale régulière et proposent d'inscrire « le 6^e jour » au lieu de « après 5 jours », à propos de l'UPA dans l'outil, pour une plus grande précision.

OUTIL CLINIQUE			
	LNG	UPA	PRÉCISIONS
CONTRACEPTION HORMONALE³ RÉGULIÈRE			
Amorce ou reprise de la contraception hormonale³ régulière après l'usage d'une COU	Immédiat après le LNG	Le 6 ^e jour après l'UPA	L'amorce ou la reprise de la contraception hormonale régulière moins de 5 jours après la prise de l'UPA peut diminuer l'efficacité de cette dernière.

³ Contraception hormonale : progestatif seul (p. ex. : acétate de médroxyprogestérone, noréthindrone) ou contraceptifs oraux combinés (p. ex. : comprimé, timbre, anneau).

2.2.6. Innocuité

Les effets indésirables rapportés dans différents GPC sont mineurs et se résument majoritairement à ceux-ci : céphalée, nausée, vomissement, fatigue, vertige, dysménorrhée et douleur abdominale [Guilbert *et al.*, 2018; Hamdaoui *et al.*, 2018; FSRH, 2017; OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a; Black *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2015]. Il est mentionné dans un de ces guides qu'aucun effet indésirable grave n'a été associé à la prise d'une COU [Raymond *et al.*, 2015]. Dans deux GPC, il est mentionné que l'usage de routine d'antiémétique n'est pas recommandé lors de la prise d'une COU [OMS, 2017; Curtis *et al.*, 2016a]. De plus, l'usage répété d'une COU dans un même cycle menstruel ne semble pas être associé à des événements indésirables graves [Black *et al.*, 2015].

Les membres du comité consultatif approuvent les conclusions présentées dans les GPC en ce qui concerne les effets indésirables. Ils indiquent qu'il serait intéressant de présenter, dans l'outil, le constat issu de la revue systématique (section 2.1.3), à savoir que le profil d'innocuité du LNG est similaire à celui de l'UPA parce que, selon eux, certains prescripteurs pourraient penser que le LNG entraîne plus d'effets indésirables que l'UPA.

OUTIL CLINIQUE

	LNG	UPA	PRÉCISIONS
INNOCUITÉ			
Effets indésirables	Mineurs Aucun effet indésirable grave n'est associé à la COU		Profil d'effets indésirables du LNG similaire à celui de l'UPA : <ul style="list-style-type: none">• Céphalée, nausée, vomissement, fatigue, vertige, dysménorrhée, douleur abdominale

DISCUSSION

L'objectif du présent document était de produire un outil clinique concernant la contraception orale d'urgence et de déterminer quelles sont les informations nécessaires pour guider les professionnels de la santé dans leur choix de la bonne molécule à prescrire en fonction de la situation. Le constat principal de ce travail peut se résumer ainsi : l'usage de la contraception orale d'urgence est pour ainsi dire toujours adéquat chez une femme ayant eu une relation sexuelle non protégée depuis moins de 5 jours.

Pour étayer ce constat, les différentes conditions, caractéristiques et propriétés permettant de favoriser l'usage d'une molécule par rapport à l'autre ont été définies et incluses dans l'outil clinique. Les deux molécules, dont l'indication de COU est homologuée par Santé Canada, disponibles au Québec, sont le lévonorgestrel et l'acétate d'ulipristal. Bien que ces deux molécules soient remboursées par le RPAM, leur prix diffère : le prix courant de l'UPA est environ trois fois supérieur à celui du LNG. Par conséquent, dans une optique d'usage optimal des médicaments lorsque l'efficacité de deux molécules est jugée similaire, le LNG a été déterminé, dans l'outil, comme étant la molécule à privilégier. La présence d'un délai supérieur à 72 heures entre la RSNP et le traitement et d'une IMC supérieure à 30 kg/m² sont les deux situations où l'UPA a été déterminée comme étant à privilégier.

Certaines limites ont été relevées tout au long de l'analyse de la revue systématique des études primaires et des documents contenant des recommandations. Une des limites majeures est la faible quantité de données sur l'efficacité de la COU durant la période de 72 à 120 heures après une RSNP. Les données disponibles, peu nombreuses, semblent indiquer que l'efficacité de l'UPA n'est pas affectée durant cette période, contrairement à celle du LNG, favorisant ainsi son usage. Toutefois, la publication de nouvelles données pourrait changer cette interprétation. De même, une des limites de l'analyse de l'effet de l'IMC et du poids sur l'efficacité de la COU provient du fait que toutes les données disponibles sont des données secondaires qui possèdent des lacunes majeures (p. ex. : déséquilibre entre les groupes, manque de puissance, différences entre les protocoles cliniques), ce qui limite la force de leur interprétation. Par conséquent, la publication de nouvelles données pourrait également affecter l'interprétation de l'effet de l'IMC sur l'efficacité de la COU qui a été présentée dans l'outil.

CONCLUSION

L'outil clinique élaboré dans le cadre de ce projet est le fruit d'une triangulation des données scientifiques, des informations contextuelles et des savoirs expérimentiels recueillis. Cet outil se veut évolutif et devra s'adapter aux nouvelles données scientifiques à mesure qu'elles seront disponibles (par exemple sur le délai de 72 à 120 heures, l'IMC, le poids, l'amorce de la contraception régulière) de même qu'aux autres molécules qui pourraient recevoir éventuellement l'indication à titre de contraceptif oral d'urgence (p. ex. : mifépristone). Cet outil pourrait bénéficier d'un complément comprenant des dépliants explicatifs ciblant la clientèle potentielle et d'un suivi relié à son utilisation dans les différents milieux d'application.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):936-42.
- Black KI et Hussainy SY. Emergency contraception: Oral and intrauterine options. *Aust Fam Physician* 2017;46(10):722-6.
- Brache V, Cochon L, Duijkers IJ, Levy DP, Kapp N, Monteil C, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod* 2015;30(12):2785-93.
- Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: Analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013;88(5):611-8.
- Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25(9):2256-63.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1089-97.
- Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70(6):442-50.
- Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, Whiteman MK. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. *MMWR Recomm Rep* 2016a;65(4):1-66.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016b;65(3):1-103.

- Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010;82(4):373-8.
- Durand M, Koistinen R, Chirinos M, Rodriguez JL, Zambrano E, Seppala M, Larrea F. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodelin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. *Contraception* 2010;82(6):526-33.
- Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64(4):227-34.
- Edelman AB, Jensen JT, McCrimmon S, Messerle-Forbes M, O'Donnell A, Hennebold JD. Combined oral contraceptive interference with the ability of ulipristal acetate to delay ovulation: A prospective cohort study. *Contraception* 2018;98(6):463-6.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). Overweight, obesity and contraception (April 2019). Londres, Angleterre : FSRH; 2019. Disponible à : <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/>.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). Emergency contraception. Londres, Angleterre : FSRH; 2017. Disponible à : <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017/>.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC). Londres, Angleterre : FSRH; 2016. Disponible à : <https://www.fsrh.org/ukmec/>.
- Festin MP, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: Analysis of four WHO HRP studies. *Contraception* 2017;95(1):50-4.
- Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 1):257-63.
- Gemzell-Danielsson K, Kardos L, von Hertzen H. Impact of bodyweight/body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: A pooled-analysis of three randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015;31(12):2241-8.
- Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Emergency contraception — mechanisms of action. *Contraception* 2013;87(3):300-8.

- Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathé H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84(4):363-7.
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: A randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9714):555-62.
- Guilbert E, Wagner MS, Bérubé J, Dubé PA. Protocole de contraception du Québec – Mise à jour 2018. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2409_protocole-contraception_quebec_fnl.pdf.
- Guilbert E, Dunn S, Black A. Addendum to the Canadian Consensus on Contraception - Emergency Contraception: 1) Excluding pre-existing pregnancy when inserting copper IUD and 2) Initiation of hormonal contraception after emergency contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(12):1150-1.
- Hamdaoui N, Cardinale C, Agostini A. La contraception d'urgence. *RPC Contraception CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(12):799-805.
- Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1307-13.
- Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63(3):123-9.
- Ho PC et Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993;8(3):389-92.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Ella^{MC} – Contraceptif d'urgence. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Ella_2018_12.pdf.
- Jamin C. Contraception d'urgence : différence d'efficacité entre lévonorgestrel et ulipristal acétate selon le diamètre folliculaire au moment du rapport non protégé. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(3):242-7.
- Jatlaoui TC et Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: A systematic review. *Contraception* 2016;94(6):605-11.
- Kapp N, Abitbol JL, Mathé H, Scherrer B, Guillard H, Gainer E, Ulmann A. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2015;91(2):97-104.

- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Laboratoire HRA Pharma. Monographie de produit : Ella^{MC}. Comprimé d'ulipristal acétate. Markham, ON : Actavis Specialty Pharmaceuticals Co.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035337.PDF.
- Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;69(5):373-7.
- Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):65-71.
- Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, et al. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* 2007;22(2):434-9.
- Moreau C et Trussell J. Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception* 2012;86(6):673-80.
- Murphy LE, Chen ZE, Warner V, Cameron ST. Quick starting hormonal contraception after using oral emergency contraception: A systematic review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2017;43(4):319-26.
- Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84(5):486-92.
- Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010;81(5):414-20.
- Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – A pilot study. *Contraception* 2007;75(2):112-8.
- Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;75(5):372-7.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives. 3^e éd. Genève, Suisse : OMS; 2017. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259677>.

- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. 5^e éd. Genève, Suisse : OMS; 2015. Disponible à : http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/fr/.
- Palomino WA et Devoto L. Endometrial progesterone receptors and levonorgestrel as emergency contraceptive. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(5):317-8.
- Peck R, Rella W, Tudela J, Aznar J, Mozzanega B. Does levonorgestrel emergency contraceptive have a post-fertilization effect? A review of its mechanism of action. *Linacre Q* 2016;83(1):35-51.
- Raymond E, Pradhan A, Keder L. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):e1-11.
- Salcedo J, Rodriguez MI, Curtis KM, Kapp N. When can a woman resume or initiate contraception after taking emergency contraceptive pills? A systematic review. *Contraception* 2013;87(5):602-4.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html> (consulté le 8 octobre 2019).
- Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD001324.
- Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15(5):1092-9.
- Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: A WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;360(9348):1803-10.
- WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352(9126):428-33.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333(23):1517-21.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

