



## 6. Gynéco-obstétrique

- 6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales
- 6.2. Contraception
- 6.3. Ménopause et substitution hormonale
- 6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine
- 6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée
- 6.6. Progestatifs
- 6.7. Antiprogestatifs
- 6.8. Suppression de la lactation et hyperprolactinémie
- 6.9. Médicaments divers utilisés en gynéco-obstétrique

### 6.1. Médicaments dans les affections vulvovaginales

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici:

- médicaments de la candidose vulvovaginale
- médicaments de la vaginose bactérienne
- médicaments divers à usage vaginal.

Les médicaments à usage systémique et local utilisés dans le cadre de l'atrophie vaginale sont discutés avec les médicaments de la ménopause (voir 6.3.). Les médicaments à usage systémique utilisés dans les infections vulvovaginales sont discutés dans les chapitres *Antibactériens* (voir 11.1.), *Antimycosiques* (voir 11.2.) et *Antiparasitaires* (voir 11.3.).

Seuls les médicaments à usage systémique sont efficaces dans les infections sexuellement transmissibles (par gonocoques, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *syphilis* ou VIH). En cas d'infection sexuellement transmissible, le traitement des partenaires permet de prévenir une réinfection, même chez les personnes asymptomatiques

#### Effets indésirables et interactions

- En théorie, le risque d'effets indésirables et d'interactions avec les médicaments administrés par voie locale est identique à celui de ces médicaments administrés par voie systémique. Etant donné que la quantité qui atteint la circulation générale après application locale est d'habitude très faible, le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions est faible.

#### 6.1.1. Candidose vulvovaginale

##### Positionnement

- La candidose vulvovaginale (vulvo-vaginite à *Candida*) est plus fréquente dans les situations suivantes: utilisation d'antibiotiques à large spectre et de métronidazole, diabète, immunosuppression (traitement par des corticostéroïdes ou des antitumoraux, infection par le VIH) et taux élevés en estrogènes (grossesse, contraception hormonale, traitement par des estrogènes).<sup>1</sup>
- Le traitement d'une colonisation à *Candida* n'est nécessaire qu'en présence de symptômes évocateurs d'une candidose vulvovaginale aiguë, l'infection n'étant pas dangereuse et pouvant guérir spontanément.<sup>1</sup> La candidose vulvovaginale n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible. Les partenaires sexuels masculins ne nécessitent donc pas de traitement sauf s'ils présentent des symptômes, ce qui est rare. Un traitement local des partenaires masculins peut être envisagé en cas d'infections récurrentes chez la partenaire féminine.<sup>2</sup>
- Les différentes options thérapeutiques locales et systémiques ont une efficacité similaire, mais le traitement local peut apporter un soulagement légèrement plus rapide des symptômes et expose à moins



d'effets indésirables.<sup>1</sup> La patiente peut toutefois préférer un traitement oral.

- Aucune donnée ne prouve que l'utilisation concomitante d'un antimycosique oral et d'un traitement local apporte un bénéfice supplémentaire.
- L'efficacité d'un traitement local par un dispositif médical à base d'acide lactique ou par *Lactobacillus* dans la candidose vulvovaginale n'est pas prouvée, ni dans les infections aiguës, ni dans les infections récidivantes.<sup>3 4</sup>
- **Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2021)**
  - Candidose vulvovaginale aiguë: un dérivé azolique par voie locale (fenticonazole, miconazole) ou le fluconazole par voie orale sont des options équivalentes et le choix peut se faire en fonction de la préférence de la femme (le traitement oral est déconseillé par la BAPCOC en période de grossesse).
  - Candidose vulvovaginale récidivante: l'autotraitement en cas de symptômes ou un traitement prophylactique (local ou systémique) (voir 11.5.4.6.), constituent des stratégies appropriées.<sup>2</sup>
- La place exacte de la nystatine à usage vaginal doit encore être déterminée par la BAPCOC. Certaines sources internationales accordent une même place aux azolés et à la nystatine.<sup>2</sup>

## Effets indésirables

- Préparations locales: irritation, réactions allergiques.

## Interactions

- Miconazole: augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K, rarement en cas d'administration par voie locale.

## Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes, ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

### 6.1.1.1. Dérivés azoliques

### 6.1.1.2. Polyènes

## 6.1.2. Vaginose bactérienne

### Positionnement

- Voir la Fiche de transparence "Prise en charge de la leucorrhée".
- Infection aiguë:
  - Dans la vaginose bactérienne (appelée aussi vaginite à *Gardnerella vaginalis* ou vaginite aspécifique), un traitement n'est nécessaire qu'en présence de plaintes. Le traitement du partenaire ne se justifie pas: la vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une infection sexuellement transmissible.<sup>5</sup>
  - La clindamycine et le métronidazole par voie vaginale s'avèrent aussi efficaces qu'un traitement oral par le métronidazole, par d'autres dérivés nitro-imidazolés (voir 11.3.3.) ou par la clindamycine (voir 11.1.4.).<sup>5</sup>
  - Le *Lactobacillus* à usage vaginal (disponible en médicament ou sous forme de dispositif médical) est efficace, mais le choix entre les différentes préparations n'est pas clair. De plus, des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent. Dans le guideline du WOREL concernant le traitement de la vaginite et de la vaginose aiguës, le traitement par probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves quant à son efficacité.<sup>5</sup>
  - L'efficacité de l'acide lactique à usage vaginal (dispositif médical) n'est que peu documentée.<sup>5</sup>
  - Antiseptiques à usage vaginal: l'efficacité du déqualinium dans la vaginose est étayée par quelques études<sup>6</sup> mais sa place exacte n'est pas claire. L'efficacité des autres antiseptiques (la povidone iodée



- p.ex.) dans la vaginose n'est pas convaincante.<sup>7</sup>
- Certaines options thérapeutiques ne sont pas remboursées.
- Infection récidivante:
  - Un traitement par métronidazole par voie vaginale deux fois par semaine prévient les récurrences, mais seulement tant que le traitement est poursuivi.<sup>2</sup>
  - Un traitement vaginal par *Lactobacillus* (médicament ou dispositif médical) ou par acide lactique semble efficace en prévention<sup>8</sup>, mais des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent<sup>9</sup>.
- Traiter la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes en prévention d'un accouchement prématuré n'a pas d'effet prouvé. Il existe cependant des preuves limitées d'une réduction du risque de fausse couche tardive.<sup>10 11</sup>
- Indications principales en pratique ambulatoire (BAPCOC 2022)**
  - Le métronidazole oral, le métronidazole ovule, la clindamycine ovule et la clindamycine crème vaginale sont des options équivalentes. Chez les femmes enceintes qui sont indisposées par les symptômes ou qui présentent un risque accru de naissance prématurée, on préfère le métronidazole oral ou la crème vaginale de clindamycine.<sup>7</sup>

## Grossesse et allaitement

- Grossesse: les données concernant le métronidazole (oral, vaginal) et la clindamycine (vaginal) sont nombreuses et rassurantes.

## Effets indésirables

- Réactions allergiques, irritation.

## Interactions

- Le métronidazole pouvant être absorbé par voie systémique après application topique, un "effet disulfirame" ne peut être exclu en cas de consommation concomitante d'alcool (voir *Folia de mars* 2017) mais le risque semble rare.

## Précautions particulières

- Les excipients des crèmes vaginales sont susceptibles d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes (aussi anneaux contraceptifs), ce qui diminue l'efficacité contraceptive et la protection contre les infections sexuellement transmissibles pendant la durée du traitement et durant les 3 jours qui suivent.

### 6.1.3. Antiseptiques à usage vaginal

Il existe aussi beaucoup d'antiseptiques à usage vaginal qui ne sont pas enregistrés comme médicaments.

Le déqualinium, un antiseptique dont l'indication se limite à la vaginose bactérienne, est abordé au point 6.1.2.

## Positionnement

- La povidone iodée est surtout utilisée dans le cadre d'interventions chirurgicales et obstétricales (RCP). Son efficacité dans la vaginose n'est pas clairement établie.<sup>6</sup>

## Posologie

- La posologie n'est pas mentionnée pour la povidone iodée étant donné qu'elle varie en fonction de l'indication.

## 6.2. Contraception

Les différentes méthodes contraceptives reprises dans le Répertoire sont



- les associations estroprogestatives: pilule, anneau vaginal, patch
- les progestatifs: par voie orale, injection trimestrielle et implant
- les DIU: au cuivre ou avec progestatif.

Les autres méthodes contraceptives non discutées dans ce Répertoire sont

- les méthodes barrières: préservatif masculin ou féminin, diaphragme
- les méthodes dites “naturelles”
- la stérilisation féminine (ligature tubaire) ou masculine (vasectomie).

## Positionnement

- Voir *Folia de décembre 2020*.
- Le choix de la méthode contraceptive se fait en concertation avec la patiente, en tenant compte de ses préférences et de ses éventuels facteurs de risque (voir *Folia d'août 2023*).
- Les méthodes réversibles les plus efficaces sont les méthodes à longue durée d'action, c-à-d. nécessitant moins d'une administration par mois: DIU au cuivre ou hormonal, implant et piqure contraceptive.<sup>12</sup>
- Associations estroprogestatives
  - Outre leur usage contraceptif, les associations estroprogestatives sont aussi utilisées en cas de troubles du cycle et pour retarder les menstruations. Elles sont également utilisées en cas de dysménorrhée [voir *Folia de juin 2020*], d'endométriose<sup>13</sup> et dans l'acné<sup>14</sup> [voir *Folia de juillet 2005*] et certaines associations dans le cadre des symptômes liés à la ménopause<sup>15</sup> (voir 6.3.).
  - Lorsque le choix se porte sur une association estroprogestative, les préparations monophasiques constituent une option adéquate chez la plupart des femmes, en raison de leur facilité d'utilisation.
  - Les préparations monophasiques sont souvent subdivisées de la façon suivante, mais cette classification ne fait pas consensus, et ne correspond pas à des spécificités propres à chaque “génération”.
    - Les contraceptifs de première génération contiennent des doses élevées d'estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol).
    - Les contraceptifs de deuxième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (20 ou 30 µg d'éthinylestradiol) et du lévonorgestrel ou du norgestimate comme progestatif.
    - Les contraceptifs de troisième génération contiennent de faibles doses d'estrogènes (15 à 30 µg d'éthinylestradiol) et du désogestrel ou du gestodène comme progestatif.
    - Les contraceptifs contenant comme progestatif la chlormadinone, le diénogest, la drospirénone ou le nomégestrol ne sont classés dans aucune de ces trois catégories. Ces contraceptifs sont parfois appelés (à titre promotionnel) “contraceptifs de quatrième génération”. Dans le Répertoire, ils sont mentionnés sous le titre: “Autres préparations monophasiques”.
  - Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport bénéfice/risque. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest.<sup>16</sup> Avec les associations qui contiennent moins de 30 µg d'éthinylestradiol, il y a toutefois un plus grand risque de pertes de sang irrégulières (*spotting*), ainsi qu'un plus grand risque d'échec de la contraception en cas d'oubli de la pilule, en particulier chez les femmes obèses.
  - Certaines associations estroprogestatives plus récentes ne contiennent pas d'éthinylestradiol, mais de l'estradiol ou de l'estérol; il n'est pas prouvé que ces estrogènes entraînent moins d'effets indésirables cardio-vasculaires ou métaboliques.
  - Les préparations biphasiques peuvent être utilisées lorsqu'avec une préparation monophasique, des saignements surviennent pendant la première moitié du cycle.<sup>16</sup>
  - Il n'est pas prouvé que les préparations triphasiques entraînent un meilleur contrôle du cycle ou moins d'effets indésirables.<sup>16</sup>
  - Les préparations biphasiques et triphasiques sont aussi parfois subdivisées en contraceptifs de deuxième et de troisième génération en fonction du progestatif.



- L'efficacité contraceptive de la préparation séquentielle à base d'estradiol et de diénogest n'est pas supérieure à celle des autres estroprogestatifs à usage contraceptif et le diénogest semble exposer à un risque thromboembolique similaire à celui auquel exposent les progestatifs de troisième génération (voir *Folia de novembre 2021*).
- L'utilisation d'une préparation "à cycle étendu" (4 mois en continu) diminue la fréquence des menstruations mais provoque plus souvent du *spotting*.<sup>17</sup> La spécialité disponible ne présente pas de plus-value par rapport à la prise continue d'une préparation monophasique de deuxième génération, et est plus onéreuse. Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.<sup>18 19</sup>
- L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol (voir 5.3.5.) a également un effet contraceptif. Cette association est plus susceptible de provoquer des effets indésirables graves. C'est pourquoi l'indication primaire est limitée à l'acné modérée à sévère dans le RCP. Une fiche d'information pour les patients est fournie comme mesure de minimisation des risques (source: AFMPS).<sup>20</sup>
- Pour les associations estroprogestatives à usage vaginal ou transdermique, les données à long terme sont limitées; le risque de thromboembolie veineuse est probablement comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.<sup>21</sup>
- Progestatifs
  - À la posologie adéquate, la plupart des progestatifs - sauf la progestérone et la dydrogestérone - ont un effet contraceptif. Mais pour la contraception, ils sont le plus souvent utilisés en association à un estrogène (voir 6.2.1.).
  - Les progestatifs seuls par voie orale (anciennement "minipilule") ne contiennent que des doses très faibles de progestatifs. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, le risque de grossesse est comparable avec celui des autres contraceptifs hormonaux.<sup>22</sup> Le schéma de prise varie d'une spécialité à l'autre (voir la rubrique "Posologie"). Les effets indésirables sont principalement des saignements irréguliers (*spotting*).<sup>23</sup>
  - L'étonogestrel est utilisé sous forme d'implant dans la contraception. Lorsque l'implant a été placé correctement, son efficacité contraceptive sur la durée d'utilisation recommandée (jusqu'à 3 ans) est supérieure à celle des associations estroprogestatives; des saignements irréguliers (*spotting*) sont fréquents.<sup>21 22</sup>
  - La médroxyprogestérone est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme contraceptif ("piqûre contraceptive"). Son efficacité contraceptive est élevée. Les effets indésirables tels que prise de poids et *spotting* sont fréquents. Une aménorrhée persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement est possible.<sup>21</sup>
  - Les contraceptifs à base d'un progestatif seul sont généralement considérés comme un bon choix chez les femmes avec un risque accru de thrombose veineuse. Avec la piquûre contraceptive, il existe toutefois un léger risque accru de thromboembolie veineuse; la piquûre contraceptive est donc moins indiquée chez les femmes à risque fortement accru de thrombose veineuse, comme par exemple les femmes avec des antécédents de thromboembolie.<sup>24</sup>
  - Les progestatifs seuls peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement ou chez les femmes qui présentent une contre-indication aux associations estroprogestatives (voir rubrique "Grossesse et allaitement").<sup>25</sup>
  - Des données de sécurité limitées ne montrent pas de lien causal entre la prise de progestatifs oraux seuls et la survenue d'événements cardiovasculaires<sup>26 27</sup> ou de cancers du sein.<sup>28</sup>
  - La médroxyprogestérone injectable pourrait être associée à un faible risque réversible de cancer du sein<sup>29</sup> ou du col de l'utérus<sup>28</sup>, mais ceci doit être confirmé.
  - L'aménorrhée qui survient fréquemment avec les contraceptifs à base d'un progestatif seul peut causer une peur inutile d'être enceinte chez la femme, mais peut aussi retarder le diagnostic d'une grossesse réelle.
- Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre ou au lévonogestrel sont utilisés pour la contraception. Leur



efficacité contraceptive égale au moins celle des associations estroprogestatives.<sup>12</sup> La quantité de lévonorgestrel du DIU qui atteint la circulation générale est très faible. Ils sont aussi utilisés comme contraception d'urgence<sup>21</sup> (*off label* pour le DIU au lévonorgestrel), voir 6.2.4.

- Outre ces approches, le préservatif, le diaphragme et la stérilisation (chez l'homme ou la femme) peuvent aussi être envisagés comme moyen de contraception.<sup>21</sup>
- Certaines formes de "contraception naturelle" peuvent constituer une alternative pour les couples motivés [voir *Folia de décembre 2010*].
- Pour la contraception orale d'urgence (*morning after pill*, alias *pilule du lendemain*), voir 6.2.4..

## Interactions

- Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ou de la contraception hormonale d'urgence, et entraîner un **échec contraceptif et une grossesse non désirée**. Lors de l'instauration d'un traitement susceptible d'interagir, le prescripteur doit interroger la patiente au sujet d'une éventuelle contraception. Si le traitement est nécessaire, la méthode contraceptive doit être adaptée. Dans le *Folia de novembre 2021*, les interactions pouvant entraîner un échec de la contraception hormonale (y compris d'urgence) sont discutées, ainsi que des conseils pour diminuer le risque d'interactions. Les situations suivantes sont abordées:
  - **Interactions qui accélèrent le métabolisme (induction enzymatique) des contraceptifs hormonaux (y compris la contraception d'urgence)**: inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*, surtout certains anti-épileptiques, antituberculeux et le millepertuis), et le ritonavir. L'effet inducteur peut persister jusqu'à un mois après l'arrêt du médicament inducteur.
  - **Interactions avec des médicaments qui diminuent l'absorption des contraceptifs hormonaux oraux (y compris la contraception d'urgence)**, par exemple en provoquant une diarrhée aqueuse sévère ou des vomissements.
  - **Interactions entre les progestatifs et la contraception d'urgence à base d'ulipristal**: voir 6.2.4.
- Les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques, à l'exception de la rifampicine et la rifabutine (inducteurs du CYP3A4, voir *Tableau 1c.*). L'hypothèse selon laquelle les antibiotiques perturbent le cycle entéro-hépatique des estroprogestatifs et réduisent ainsi leur résorption a été abandonnée. La plupart des sources ne recommandent pas de mesures contraceptives supplémentaires lors d'un traitement par antibiotiques (à l'exception de la rifampicine et de la rifabutine), à moins que les antibiotiques ne provoquent de graves vomissements ou une diarrhée liquide sévère.
- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre, du DIU au lévonorgestrel et de la médroxyprogestérone injectable n'est pas affectée par l'interaction avec d'autres médicaments.

### 6.2.1. Estroprogestatifs à usage contraceptif

#### Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole al signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020* et *Folia d'octobre 2020*.

**Tableau 6a Recommandations en cas d'oubli\* de la pilule contraceptive (monophasique)**

|                                     |                                     |                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Directement après l'intervalle sans | > 24 heures de retard (1er comprimé | • prendre encore la pilule |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|



|                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hormones (jour 1)           | oublié)                                                              | <p>oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs</li> <li>• contraception d'urgence: <ul style="list-style-type: none"> <li>• si le rapport sexuel moins de 72 heures avant l'oubli: lévonorgestrel (puis reprise directe de la pilule)</li> <li>• si le rapport sexuel plus de 72 heures (mais pas plus de 5 jours) avant l'oubli: DIU (ou éventuellement ulipristal)</li> </ul> </li> </ul> |
| À tout moment (sauf jour 1) | 1 comprimé oublié (excepté le tout premier comprimé de la plaquette) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prendre encore la pilule oubliée, et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.</li> <li>• pas de mesure supplémentaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Semaine 1                   | ≥ 2 comprimés oubliés                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.</li> <li>• méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs</li> <li>• contraception d'urgence**: <ul style="list-style-type: none"> <li>• si le rapport sexuel date de moins de 72 heures: lévonorgestrel (puis reprise directe de</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                         |



|                                                                                                           |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           |                       | la pilule) <ul style="list-style-type: none"> <li>si le rapport sexuel date de plus de 72 heures (mais pas plus de 5 jours): DIU (ou éventuellement ulipristal)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Semaine 2                                                                                                 | ≥ 2 comprimés oubliés | <ul style="list-style-type: none"> <li>prendre encore la dernière pilule oubliée et finir la plaquette normalement, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment.</li> <li>méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce que la pilule ait été prise correctement pendant 7 jours consécutifs</li> <li>contraception d'urgence: pas nécessaire</li> </ul>                                                      |
| Semaine 3<br>(aussi valable pour les préparations monophasiques prises en continu depuis min. 3 semaines) | ≥ 2 comprimés oubliés | <ul style="list-style-type: none"> <li>prendre encore la dernière pilule oubliée, même si cela signifie prendre 2 comprimés le même jour ou au même moment, puis finir la plaquette et continuer avec la plaquette suivante sans interruption</li> <li>contraception d'urgence: pas nécessaire</li> </ul> ou <ul style="list-style-type: none"> <li>débuter l'interruption de 7 jours depuis le premier jour d'oubli de la pilule</li> </ul> |

\*Un oubli est considéré comme un retard de prise de plus de 12 heures (24 heures pour l'oubli de la 1<sup>ère</sup> pilule de la plaquette)

\*\*Si le rapport sexuel date de ≤ 3 jours (72 heures): lévonorgestrel 1,5 mg. Si le rapport sexuel date de > 3 jours et ≤ 5 jours: DIU (ulipristal potentiellement moins efficace, voir *Positionnement* 6.2.4.).

En cas de vomissements dans les 3 heures suivant la prise de lévonorgestrel, reprendre un nouveau comprimé. Pour plus d'informations sur la contraception d'urgence, voir *Positionnement* 6.2.4.

## Positionnement

- Voir 6.2.

## Contre-indications

- Grossesse** (voir la rubrique "Grossesse et allaitement").
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.



- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Pour certaines spécialités l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et les tumeurs hépatiques sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.
- Chlormadinone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.

## Effets indésirables

- La plupart des données proviennent d'études rétrospectives et souvent aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (entre autres teneur élevée ou faible en estrogène).
- Troubles gastro-intestinaux, chloasma, acné.
- Tendance dépressive, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
- Rétention hydrosodée, prise de poids, mastodynie.
- Troubles menstruels (*spotting*, saignements intercurrents), aménorrhée à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.
- Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquence clinique.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans.
- Thrombose veineuse profonde: risque plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest, par rapport au lévonogestrel ou au norgestimate. Les données concernant les formes d'administration transdermiques et vaginales montrent un risque similaire ou plus élevé. Pour la chlormadinone et le nomégestrol, ce risque n'est toujours pas clairement établi [voir *Folia de janvier 2018* et *Folia de décembre 2020*]. Une large étude observationnelle suggère une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu ou continu par rapport au schéma classique (21j + 7j d'arrêt). Des données suggérant une légère augmentation du risque thrombo-embolique avec les schémas à cycle étendu n'ont pas été confirmées dans des études observationnelles plus récentes.
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.
- Fermeture prématurée des cartilages de croissance chez l'enfant.
- Voies d'administration transdermiques et vaginales: aussi réactions locales.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).
- Chlormadinone et nomégestrol : méningiome (rare).

## Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications: il est recommandé d'arrêter le traitement, bien que les données épidémiologiques soient rassurantes.
- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os et dans un DIU, lynestrénol, noréthistérone) peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.**
- Les estrogènes peuvent avoir un effet négatif sur la lactation pendant les 6 premières semaines. Leur passage dans le lait est limité. La prise d'estrogènes dans les premières semaines qui suivent l'accouchement peut augmenter le risque thromboembolique.



- Les contraceptifs à progestatif seul n'influencent pas l'allaitement ni le risque de thrombose et peuvent donc être utilisés plus tôt.

## Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la *rubrique "Interactions" en 6.2*. Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, voir *Folia de novembre 2021*.
- Les estrogènes et les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les **inducteurs du CYP3A4** (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des associations estroprogestatives (orales, transdermiques et vaginales) et provoquer des métrorragies (spotting): voir aussi *rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021*. L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuroconjugaison (via l'UDP-glucuronyltransférase). Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pouvant aussi être inducteurs de la glucuroconjugaison, et en l'absence d'études in vivo, il faut considérer que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des autres estrogènes.
- Les estrogènes sont en outre des inhibiteurs du CYP1A2 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Il semblerait que les contraceptifs oraux influencent la pharmacocinétique de nombreux autres médicaments, mais ceci est peu documenté, sauf en ce qui concerne la baisse des concentrations plasmatiques de la lamotrigine; une contraception non hormonale étant à privilégier en cas de traitement par lamotrigine.
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.

## Précautions particulières

- Les contraceptifs hormonaux combinés sont contre-indiqués en présence d'une thromboembolie veineuse ou artérielle, ou en cas d'antécédents ou de risque accru de telles pathologies (par exemple en raison d'antécédents familiaux). Ils sont également contre-indiqués en présence de maladies coronariennes ou vasculaires cérébrales, ou en cas d'antécédents de telles maladies (voir *Folia d'août 2023*).
- Tabagisme: conseiller aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un contraceptif combiné. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent à fumer doivent être fortement encouragées à utiliser une autre méthode contraceptive.
- Prudence également en cas de fonction hépatique altérée, de prolactinome ou de prurit dû à une cholestase.
- Les associations estroprogestatives sont déconseillées jusqu'à six semaines post partum en cas de facteurs de risque thromboembolique.
- La prudence s'impose en cas de diabète, d'hypertension ou d'antécédents d'hypertension artérielle gravidique. Lorsqu'une hyperglycémie ou une élévation de la tension artérielle survient lors de l'instauration d'un traitement par une association estroprogestative, une autre méthode contraceptive doit être envisagée.
- Les contraceptifs doivent être arrêtés 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée comportant des risques thromboemboliques; si l'interruption des contraceptifs n'a pas pu se faire à temps, des mesures de prévention thromboembolique peuvent être indiquées, comme l'administration d'une héparine de bas poids moléculaire. Il est également préférable d'arrêter les contraceptifs estroprogestatifs en cas d'immobilisation prolongée des membres inférieurs.
- Des saignements anormaux imposent la recherche d'une cause organique, p.ex. une affection maligne.
- En cas d'oubli de pilule, la stratégie à adopter dépend du moment du cycle, du nombre de comprimés oubliés, et de la présence ou non de rapports sexuels dans les jours précédents. Pour des conseils pratiques, voir 6.2.4..
- Il est recommandé de prendre le contraceptif chaque jour à la même heure, certainement pour les



préparations qui ne contiennent que de faibles doses d'éthinylestradiol.

- Les contraceptifs oraux semblent un peu moins fiables en cas de diarrhée sévère et de vomissements.
- Chez les femmes pesant plus de 90 kg, une diminution d'efficacité du patch est possible.
- Certaines sources conseillent d'éviter les contraceptifs oraux après une chirurgie bariatrique.

## Posologie

- Pour obtenir une efficacité contraceptive immédiate, le premier comprimé du premier cycle de traitement sera généralement pris le premier jour des menstruations. Si la contraception est instaurée en cours de cycle, une méthode contraceptive complémentaire s'avère nécessaire pendant les 7 premiers jours [voir *Folia de juillet 2010*]. Ensuite, le contraceptif sera pris quotidiennement pendant 21 jours (ou 22 jours pour la préparation biphasique). Une pause thérapeutique de 7 jours maximum sera alors observée avant de recommencer un nouveau cycle de 21 ou 22 jours, sans tenir compte du moment de l'apparition des menstruations. Dans ces conditions strictes de prise, particulièrement indiquées pour les associations estroprogestatives faiblement dosées, la protection contraceptive est habituellement assurée dès le premier cycle de traitement. Certaines préparations contiennent 28 comprimés par plaquette, ou 91 comprimés pour la préparation à cycle étendu; avec ces préparations, aucune pause thérapeutique ne doit être observée entre les cycles mais l'ordre des prises doit être scrupuleusement respecté.
- La pilule monophasique, le système transdermique et l'anneau vaginal peuvent être utilisés en continu pendant plusieurs cycles, ce qui peut être utile chez les femmes qui présentent des troubles menstruels tels que dysménorrhée ou migraine prémenstruelle.

### 6.2.1.1. Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif

### 6.2.1.2. Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif

### 6.2.1.3. Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif

## 6.2.2. Progestatifs à usage contraceptif

### Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole al signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020* et *Folia d'octobre 2020*.

## Positionnement

- Voir 6.2.

## Indications (synthèse du RCP)

- Contraception.
- Médroxyprogestérone: aussi en oncologie (voir 6.6.).

## Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique "Grossesse et allaitement").



- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre du traitement).
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Thrombo-embolie veineuse active.
- Insuffisance hépatique sévère; pour certaines spécialités aussi tumeurs hépatiques (RCP).
- Drospirénone: aussi insuffisance rénale aiguë ou sévère.

## Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, acné, alopecie, hirsutisme, rash, urticaire, rétention hydrosodée, prise de poids, kystes ovariens, mastodynie.
- Diminution de la libido, céphalées, vertiges, fatigue, tendances dépressives, troubles du sommeil.
- Troubles menstruels: souvent pertes de sang irrégulières (*spotting*); aménorrhées prolongées à l'arrêt du traitement, plus fréquentes avec les formes retard injectables, les implants ou en cas de prise continue; dysménorrhée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: l'impact clinique n'est pas clair.
- Rare: troubles de la fonction hépatique, ictère cholestatique.
- Médroxyprogestérone: aussi diminution réversible de la densité osseuse en cas de traitement prolongé; injection sous-cutanée: réactions locales.
- Implant à base d'étonogestrel: aménorrhée chez environ 20% des utilisatrices, possibilité de migration (rarement dans l'artère pulmonaire), difficultés lors du retrait de l'implant (risque de lésions).
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (effet antiminéralocorticoïde).

## Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel per os ou dans un DIU, lynestrénol, noréthistérone, norgestrel) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

## Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la rubrique "Interactions" sous 6.2. Pour plus de détails et des conseils pour diminuer le risque d'interactions, voir *Folia de novembre 2021*.
- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des progestatifs seuls (forme orale et implant) et provoquer des hémorragies intercurrentes (*spotting*). L'efficacité contraceptive de la médroxyprogestérone injectable n'est pas influencée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi la rubrique "Interactions" en 6.2. et *Folia de novembre 2021*.

## Précautions particulières

- Prudence en cas d'affections hépatiques et d'hypertension.
- Prudence lors de l'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.
- L'innocuité après un cancer du sein n'est pas démontrée.
- Prudence en cas d'antécédents d'ictère idiopathique ou de prurit sévère pendant la grossesse.
- Médroxyprogestérone: déconseillé en cas de multiples facteurs de risque ou d'antécédents cardiovasculaires.

## Posologie

- La spécialité à base de désogestrel doit être utilisée sans interruption dès le premier jour du cycle. La spécialité à base de drospirénone doit également être prise sans interruption, mais elle contient quatre pilules placebo à la fin du cycle (24+4). Le progestatif doit être pris chaque jour à peu près à la même



heure.

#### 6.2.2.1. Progestatifs oraux à usage contraceptif (“minipilule”)

#### 6.2.2.2. Progestatifs sous-cutanés à usage contraceptif (“piqûre contraceptive”)

#### 6.2.2.3. Progestatifs intramusculaires à usage contraceptif (“piqûre contraceptive”)

#### 6.2.2.4. Implant

### 6.2.3. Dispositifs intra-utérins (DIU)

#### Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu’une “intervention spéciale” existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l’intervention majorée (BIM), sans limite d’âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s’ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d’application, soit s’applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole al signifie que le contraceptif est gratuit
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l’intervention majorée (BIM), sans limite d’âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020 et Folia d’octobre 2020*.

#### Positionnement

- Voir 6.2.
- Les DIU empêchent l’implantation de l’ovule fécondé en provoquant une réaction inflammatoire dans l’endomètre. Le cuivre augmente l’efficacité du DIU en renforçant la réaction inflammatoire et en exerçant un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes. La durée d’action d’un DIU au cuivre dépend de la surface de cuivre active. La surface de cuivre est généralement indiquée dans le nom de la spécialité.
- Le DIU au lévonorgestrel empêche l’implantation de l’ovule fécondé et provoque une atrophie de l’endomètre, une inhibition de la migration des spermatozoïdes et un épaissement de la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes.
- Les DIU peuvent aussi être placés chez les adolescentes et les nullipares.<sup>30</sup>
- Les DIU sont considérés comme une option sûre chez les femmes à risque accru de thrombose veineuse.<sup>31</sup>
- Les DIU (usage *off-label* pour le DIU au lévonorgestrel) sont aussi les méthodes de contraception d’urgence les plus efficaces<sup>32</sup> (voir 6.2.4.).

#### Indications (synthèse du RCP)

- DIU au cuivre
  - Contraception.
  - Contraception d’urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé.
- DIU au lévonorgestrel
  - Contraception.
  - Ménorragie idiopathique.
  - Protection contre l’hyperplasie endométriale lors d’un traitement estrogénique de substitution.



## Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexpliqués.
- DIU au lévonorgestrel: aussi cancer du sein ou antécédents; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et affections hépatiques aiguës (RCP).

## Effets indésirables

- Malaise vagal lors de l'insertion.
- Complications locales dans les semaines suivant la pose telles que expulsion, infection, rarement perforation.
- Risque de grossesse ectopique augmenté en cas de grossesse sous DIU.
- DIU au cuivre: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).
- DIU au lévonorgestrel
  - Diminution marquée voire disparition des menstruations (aménorrhée chez jusqu'à 30% des utilisatrices), cycles irréguliers, pertes de sang prolongées et *spotting* (surtout pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).
  - Effets hormonaux systémiques (entre autres tendances dépressives, céphalées, acné, prise de poids et mastodynie).

## Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques (p.ex. lévonorgestrel dans un DIU) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.**

## Interactions

- L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses. Voir aussi la rubrique "Interactions" en 6.2. et Folia de novembre 2021.

## Précautions particulières

- Un dépistage *Chlamydia* et gonocoque doit être réalisé chez les femmes à risque d'infection sexuellement transmissible (IST), notamment < 25 ans, antécédents d'IST, partenaires multiples.
- Informer les femmes sur les symptômes d'infection ou de grossesse ectopique.
- Si une maladie cardiovasculaire ischémique apparaît pendant l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel, il vaut mieux l'enlever.
- Les coupes menstruelles et tampons ne semblent pas associés à un risque accru d'expulsion.

### 6.2.3.1. DIU au cuivre ("stérilet au cuivre")

### 6.2.3.2. DIU au lévonorgestrel ("stérilet hormonal")

### 6.2.4. Contraception d'urgence

#### Note

- Le symbole J au niveau des conditionnements signifie qu'une "intervention spéciale" existe
  - pour toute personne de moins de 25 ans
  - pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Cette intervention s'ajoute soit au remboursement en catégorie cx déjà d'application, soit s'applique pour des contraceptifs non remboursables.
- Le symbole al signifie que le contraceptif est gratuit



- pour toute personne de moins de 25 ans
- pour toute personne bénéficiaire de l'intervention majorée (BIM), sans limite d'âge et sans distinction de genre.
- Voir *Folia de juin 2020 et Folia d'octobre 2020*.

## Positionnement

- Voir *Tableau 6a dans 6.2.1.*
- Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d'urgence, certainement lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l'ovulation. Il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.<sup>21</sup> Le DIU au lévonorgestrel peut être utilisé (*off label*), mais on dispose de moins de recul d'utilisation que pour le DIU au cuivre.
- Comme contraception hormonale d'urgence orale (*morning after pill*), on utilise une prise unique de lévonorgestrel ou d'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone.<sup>21</sup> Plus la contraception hormonale d'urgence est prise précocement, moins il y a de risque de grossesse. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures et l'ulipristal peut être pris jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé.
- Pour savoir quand une contraception d'urgence est nécessaire en cas d'oubli de pilule, nous référons au *Tableau 6a dans 6.2.1. "Conseil en cas d'oubli de la pilule contraceptive monophasique"*. Une contraception d'urgence n'est pas nécessaire en cas d'oubli d'une seule pilule (sauf la toute première de la plaquette) ou lorsque 2 à 7 pilules ont été oubliées pendant la semaine 2 ou 3 de la plaquette.
- Choix de la contraception d'urgence (voir aussi organigramme "choix de la contraception d'urgence"): le DIU au cuivre ou le DIU hormonal (*off-label*) sont les plus efficaces (voir les recommandations *sur la contraception d'urgence en Belgique*).<sup>21</sup> Si la femme ne souhaite pas de stérilet ou si la pose n'est pas possible dans les délais:
  - chez les femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale, si le rapport sexuel non protégé a eu lieu
    - il y a moins de 72 heures: le lévonorgestrel est le premier choix. Alternative: ulipristal.
    - il y a plus de 72 heures (et < 5 jours): ulipristal.
  - chez les femmes qui prennent déjà une contraception hormonale (association estroprogestative ou progestatif seul), il y a une compétition possible entre le progestatif et l'ulipristal.
    - dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé: lévonorgestrel. L'ulipristal est une option de secours.
    - 72 heures jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé, l'ulipristal est une option de secours.
- La reprise ou l'instauration d'une contraception hormonale pour obtenir une fiabilité suffisante peut se faire:
  - directement après la prise de lévonorgestrel, quelle que soit la contraception hormonale.
  - directement après la prise d'ulipristal pour les contraceptifs estroprogestatifs (sauf si l'utilisation a été interrompue plus de 7 jours).
  - 5 jours après la prise d'ulipristal si la femme prenait un progestatif seul ou une association estroprogestative interrompue plus de 7 jours. Si aucune contraception hormonale n'était utilisée, il faut attendre 5 jours après la prise d'ulipristal avant de commencer une contraception hormonale.
- Dans tous les cas où une contraception d'urgence est nécessaire, il est en plus impératif d'utiliser un préservatif jusqu'à la prise de 7 pilules consécutives.

## Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique "*Grossesse et allaitement*").

## Effets indésirables

- Lévonorgestrel: troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, troubles menstruels: pertes de sang



irrégulières (*spotting*).

- Ulipristal: céphalées, vertiges, fatigue, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux, troubles menstruels, mastodynie.

## Grossesse et allaitement

- La grossesse constitue une contre-indication.
- L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs possédant des propriétés androgéniques tels que le lévonorgestrel, peut entraîner la masculinisation du fœtus féminin.

## Interactions

- Au sujet des interactions avec des médicaments pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale et entraîner une grossesse non désirée, voir la *rubrique "Interactions" sous 6.2.* L'efficacité contraceptive du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses.
- L'ulipristal et le lévonorgestrel sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) peuvent diminuer l'efficacité contraceptive de l'ulipristal et du lévonorgestrel: voir aussi la *rubrique "Interactions" sous 6.2. et Folia de novembre 2021.*
- Il y a une compétition possible (antagonisme) au niveau du récepteur entre les progestatifs et l'ulipristal. Les progestatifs pourraient donc diminuer l'efficacité de l'ulipristal. C'est pourquoi l'ulipristal n'est pas le premier choix de contraception d'urgence chez les femmes qui prennent une contraception hormonale contenant un progestatif (voir *rubrique "Positionnement", choix de la contraception d'urgence.*)

## Précautions particulières

- L'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère qui sont traitées avec des glucocorticoïdes oraux.
- Chez les femmes obèses, le lévonorgestrel semble moins efficace que chez les femmes non obèses [voir *Folia de septembre 2019*]. Il n'est pas prouvé que l'administration d'une double dose augmente l'efficacité contraceptive.<sup>33</sup>

## 6.3. Ménopause et substitution hormonale

Ce chapitre reprend:

- les estrogènes
- les associations estroprogestatives
- la tibolone
- l'association estradiol + cyprotérone
- l'association estrogènes conjugués + bazedoxifène
- la prastérone
- les médicaments à base de plantes.

## Positionnement

- Estrogènes (monopréparations)
  - Symptômes subjectifs de la ménopause: les estrogènes sont le traitement le plus efficace.<sup>34</sup> La dose et le type d'estrogène peuvent être adaptés aux plaintes et à l'âge de la patiente. Un traitement par des œstrogènes initié en péri-ménopause et limité à la période des symptômes liés à la ménopause, semble sûr (voir *Folia de novembre 2020*).
  - Atrophie des muqueuses vaginales: quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, un gel lubrifiant constitue un traitement sûr et efficace (voir *Folia de février 2021*). En cas de réponse insuffisante, l'estriol par voie locale, ou une faible dose d'estrogène ou d'estriol (estrogène biologiquement moins actif) par voie systémique peut généralement suffire.<sup>34</sup>



- Ostéoporose post-ménopausique: un traitement aux estrogènes permet de lutter contre la perte osseuse post-ménopausique<sup>35</sup> et peut, en cas d'administration prolongée, réduire l'incidence des fractures<sup>36</sup>. En prévention de l'ostéoporose, il n'est cependant pas recommandé de traiter à long terme les femmes ménopausées par des estrogènes (en association ou non à des progestatifs) étant donné le risque de thromboembolie et le risque (limité) de cancer du sein pour les estroprogestatifs<sup>37</sup> et le fait qu'il existe d'autres traitements à cette fin (*voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
- Un traitement prolongé par des estrogènes administrés par voie systémique en monothérapie entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque accru de carcinome de l'endomètre. Afin de diminuer ce risque, on associe systématiquement un progestatif lorsque l'utérus est en place (*voir la rubrique "Précautions particulières"*). Chez les femmes hystérectomisées, il ne faut pas associer de progestatif à l'estrogène.<sup>38</sup>
- En ce qui concerne la substitution hormonale à base d'estrogènes seuls (utilisée chez les femmes après hystérectomie), les données sont contradictoires quant au risque de cancer du sein (*voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020*).
- Les estrogènes entraînent un risque supplémentaire de thromboembolie. Des études observationnelles suggèrent un moindre risque de thrombose veineuse profonde avec les estrogènes administrés par voie transdermique, mais des études randomisées seraient nécessaires pour le confirmer.<sup>38</sup>
- Associations estroprogestatives
  - L'association d'un progestatif diminue le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome, mais ne l'exclut pas complètement.<sup>39</sup>
  - Les progestatifs jouent probablement un rôle concernant le risque à long terme légèrement accru de carcinome mammaire dû aux associations estroprogestatives.<sup>38</sup>
  - Les résultats d'études randomisées en prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire ont montré en général une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboembolies veineuses. Concernant les pathologies coronariennes, les données semblent rassurantes.<sup>38</sup>
  - Pour éviter que les risques ne l'emportent sur le bénéfice, il est préférable de ne pas prolonger le traitement plus longtemps que ce qui est nécessaire pour traiter les symptômes liés à la ménopause.<sup>38</sup>
- Phytoestrogènes
  - Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui se fixent sur les récepteurs aux estrogènes. Dans le soja (*Glycine max*), il s'agit principalement d'isoflavones. L'innocuité à long terme des phytoestrogènes n'est pas connue, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein.<sup>40</sup> Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse.<sup>41</sup> Il n'y a plus de phytoestrogène enregistré comme médicament sur le marché, mais beaucoup de compléments alimentaires.
- La tibolone (*voir 6.3.3.*) a pour indications le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en œstrogène chez les femmes post-ménopausées (RCP). La place exacte de ces molécules n'est pas claire, entre autres par manque de données sur leur innocuité à long terme (*voir 6.3.3. et 6.3.4.*).<sup>42</sup>
- L'association d'estrogènes + bazedoxifène (*voir 6.3.5.*) a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour lesquelles l'association de progestatifs aux estrogènes n'est pas appropriée (p. ex. chez les femmes avec des seins denses et dès lors un risque accru de cancer mammaire). La place exacte de cette association n'est pas claire en raison du manque de données disponibles et des incertitudes en ce qui concerne son rapport bénéfice/risque.<sup>43</sup>
- Le fézolinétant est plus efficace que le placebo pour réduire légèrement l'intensité et la fréquence des bouffées de chaleur pendant la ménopause. La pertinence clinique de cet effet n'est pas claire. Il n'a pas été évalué sur les autres symptômes de la ménopause. Il n'existe actuellement aucune étude comparative entre le fézolinétant et la substitution hormonale, de sorte qu'une comparaison directe de leur efficacité n'est pas possible.



### 6.3.1. Estrogènes dans la ménopause

#### Positionnement

- Voir 6.3.

#### Contre-indications

- **Grossesse.**
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

#### Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, mastodynie, syndrome prémenstruel, rétention hydrosodée, chloasma et rash, crampes dans les membres inférieurs.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, dysménorrhée, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose.
- Hyperplasie de l'endomètre et risque accru de cancer de l'endomètre, surtout lorsqu'aucun progestatif n'est associé à l'estrogène; données contradictoires concernant le risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul (voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020).
- Thrombose veineuse profonde, probablement moins souvent avec l'administration transdermique.
- Ictère cholestatique.
- Administration transdermique et vaginale: aussi irritations locales, réactions allergiques.

#### Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

#### Interactions

- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer la concentration de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveillez par conséquent la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.
- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

#### Précautions particulières

- Lors de l'utilisation par voie systémique d'estrogènes à des fins substitutives, un progestatif doit être associé chez les femmes non hystérectomisées, dans le but de diminuer le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre dû aux estrogènes. Le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais il peut aussi être pris en continu à une dose plus faible.
- Vu le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement par des estrogènes doit de préférence être interrompu un mois avant une intervention chirurgicale programmée ou en cas d'immobilisation.
- Attention à l'exposition accidentelle des enfants au spray ou au gel. Des cas de développement mammaire (réversible) et de développement sexuel précoce ont été rapportés chez des enfants ayant été exposés à un spray ou à un gel contenant des estrogènes, par exemple après avoir été en contact avec la peau sur laquelle le spray ou le gel a été appliqué. Si un contact accidentel a eu lieu, il faut rincer la zone exposée dès que possible avec de l'eau et du savon.

#### Posologie

- La dose mentionnée est la dose moyenne d'entretien lors d'un traitement de substitution.



#### 6.3.1.1. Estrogènes par voie orale

#### 6.3.1.2. Estrogènes par voie transdermique

#### 6.3.1.3. Estrogènes par voie vaginale

### 6.3.2. Associations estroprogestatives dans la ménopause

L'association d'estradiol + lévonorgestrel à usage transdermique n'est plus commercialisée depuis mars 2025.

#### Positionnement

- Voir 6.3.
- Les associations estroprogestatives pour le traitement hormonal de substitution sont administrées par voie orale. La composition de ces associations ne permet pas d'inhiber l'ovulation. Ces associations ne peuvent pas être utilisées comme moyen de contraception.
- Certaines préparations nécessitent une pause thérapeutique entre deux cycles tandis que d'autres sont prises en continu.
- Une prise continue est souvent accompagnée de saignements irréguliers (*spotting*)<sup>44</sup>, surtout pendant les premiers mois de traitement et chez les femmes qui viennent d'entrer en ménopause.
- Les associations séquentielles (p.ex. estrogène pendant 28 jours et ajout d'un progestatif les 14 derniers jours) entraînent généralement l'apparition d'hémorragies de privation mensuelles.<sup>15</sup>

#### Contre-indications

- Saignements vaginaux inexpliqués.
- (Antécédents de) cancer du sein ou autres tumeurs hormonodépendantes.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p. ex. antécédents familiaux) de maladie thromboembolique artérielle ou de thromboembolie veineuse.
- Insuffisance hépatique, affection hépatique aiguë (RCP).
- (Antécédents de) maladie coronarienne ou maladie vasculaire cérébrale.
- Migraine avec aura.
- Estradiol + drospirénone: insuffisance rénale sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, rétention hydrosodée, éruption cutanée, crampes dans les jambes.
- Modifications de la libido, céphalées, migraine, vertiges, troubles de l'humeur et dépression.
- *Spotting*, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose.
- Augmentation réversible de la pression artérielle.
- Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): risque légèrement accru et lié à l'âge.
- Thrombose veineuse profonde.
- Ictère cholestatique. Tumeurs hépatiques bénignes, rare: tumeurs hépatiques malignes.
- Risque de cancer: légère augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire. Données contradictoires concernant le cancer de l'ovaire.
- Perturbations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquences cliniques.
- Voie d'administration transdermique: aussi irritation locale, réactions allergiques.
- Drospirénone: aussi hyperkaliémie (activité anti-minéralocorticoïde).



## Interactions

- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Les estrogènes par voie orale étant susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. Il faut par conséquent surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux.

### 6.3.2.1. Estroprogestatifs par voie orale

### 6.3.2.2. Estroprogestatifs par voie transdermique

### 6.3.3. Tibolone

La tibolone est un 19-nor-stéroïde synthétique qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

#### Positionnement

- Voir 6.3.
- Symptômes subjectifs de la ménopause: la tibolone a pour indication le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause (RCP). Dans cette indication, il est moins efficace que les associations estroprogestatives.<sup>45</sup> Le rapport bénéfice/risque est négatif. Les données concernant l'innocuité à long terme de la tibolone sont limitées par rapport à celles des associations estroprogestatives.<sup>46</sup> Risque accru de thromboembolie.<sup>47</sup>
- Ostéoporose: la tibolone présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans la prévention des fractures ostéoporotiques en raison d'un risque accru d'AVC, et en cas d'utilisation prolongée dans le cancer de l'endomètre et le cancer du sein.<sup>45 47</sup>

#### Contre-indications

- Tumeurs estrogénodépendantes (carcinome de l'endomètre, carcinome mammaire) et accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou antécédents.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

#### Effets indésirables

- Spotting, leucorrhée, candidose vaginale.
- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose.
- Thrombo-embolie et accident vasculaire cérébral.
- En cas d'utilisation prolongée: risque accru de cancer du sein (surtout un risque accru de récurrence) et de carcinome de l'endomètre.

#### Interactions

- Renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

### 6.3.4. Prastérone

La prastérone, ou déhydroépiandrosterone (DHEA), est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

#### Positionnement

- La prastérone a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères liés à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées (RCP). Son profil d'innocuité à long terme est peu documenté



(notamment en ce qui concerne le risque de cancer du sein).<sup>48</sup>

- Le bénéfice clinique sur l'amélioration de la dyspareunie est modeste et sa place par rapport aux autres traitements (p.ex. gels lubrifiants ou estrogènes par voie vaginale) n'est pas claire (*voir Folia de septembre 2019*).
- Les données concernant l'innocuité à long terme de la prastérone sont limitées. Des effets estrogéniques et androgéniques systémiques ne sont pas à exclure (*voir Folia de septembre 2019*).

### Contre-indications

- Voir 6.3.1.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

### Effets indésirables

- Leucorrhée, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, acné, érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension, perte ou gain de poids.
- Des effets androgéniques et estrogéniques systémiques ne sont pas à exclure.

### Précautions particulières

- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois.

#### 6.3.5. Estrogènes + bazédoxifène

Le bazédoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'endomètre.

### Positionnement

- Voir 6.3.
- L'ajout de bazédoxifène aux estrogènes conjugués vise à réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes chez les femmes chez qui des progestatifs ne sont pas appropriés (RCP). Mais le bazédoxifène expose à un risque supplémentaire de thromboembolie.<sup>38</sup>

### Contre-indications

- Voir 6.3.1. et 9.5.3.
- Insuffisance hépatique, affections hépatiques aiguës (RCP).

### Effets indésirables

- Voir 6.3.1. et 9.5.3.
- Tant le bazédoxifène que les estrogènes augmentent le risque de thromboembolie veineuse. estrogènes conjugués 0,45 mg + bazédoxifène 20 mg comprimé à libération modifiée (or.).

#### 6.3.6. Fézolinétant

Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus.

### Positionnement

- Voir 6.3.
- Le profil d'innocuité (à long terme) du fézolinétant est encore à préciser. Des atteintes hépatiques graves ont été rapportées (*voir Folia de mars 2025*).

### Indications (synthèse du RCP)

- Symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause.



## Effets indésirables

- Les plus fréquents (1-10%) : diarrhée et insomnie, douleurs abdominales, élévation des enzymes hépatiques.
- Des atteintes hépatiques graves de fréquence inconnue ont été rapportées (*voir Folia de mars 2025*).

## Grossesse et allaitement

- Le fézolinétant est contre-indiqué pendant la grossesse selon le RCP.
- Son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (excrétion dans le lait maternel).

## Interactions

- Le fézolinétant est un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP1A2 est contre-indiquée selon le RCP.

## Précautions particulières

- Contrôler les enzymes hépatiques avant et pendant le traitement et informer les femmes des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (*voir Folia de mars 2025*).
- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Le profil d'innocuité en cas de cancer du sein ou de tumeur hormono-dépendantes n'est pas connu.
- L'utilisation concomitante avec un traitement hormonal substitutif n'a pas été étudiée et n'est donc pas conseillée.

## 6.3.7. Médicaments à base de plantes

### Positionnement

- L'extrait sec de *Cimicifuga racemosa* (syn. Actée à grappe) a pour indication le traitement des symptômes liés à la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Compte tenu des preuves limitées d'efficacité<sup>49</sup> et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque de ce produit est défavorable [*voir Folia de juillet 2020*].

### Contre-indications

- Insuffisance hépatique (RCP).

### Effets indésirables

- Hépatotoxicité parfois grave.
- Réactions cutanées.

## 6.4. Médicaments agissant sur la motilité utérine

Les groupes de médicaments suivants sont discutés ici:

- les oxytociques
- les tocolytiques.

### 6.4.1. Oxytociques

#### Positionnement

- Ces médicaments sont utilisés pour influencer les contractions utérines en péri-partum.
- Misoprostol (un analogue de la prostaglandine E<sub>1</sub>): induction du travail. Une autre spécialité orale de misoprostol, à un dosage supérieur, utilisée en prévention des ulcères chez certains patients sous AINS [*voir 3.1.1.3.*], est aussi utilisée *off-label* par voie orale ou vaginale dans l'induction avant 36 semaines de grossesse, en cas d'hémorragie du post-partum ou pour induire un avortement.<sup>50</sup>



## Indications (synthèse du RCP)

- Carbétocine (analogue de l'oxytocine à action prolongée): prévention de l'atonie utérine après une césarienne.<sup>51</sup>
- Carboprost (analogue méthylé de la prostaglandine  $F_{2\alpha}$ ): hémorragies du post-partum consécutives à une atonie utérine.<sup>52</sup>
- Dinoprostone (prostaglandine  $E_2$ ): stimulation de la motilité utérine pour la pré-induction et l'induction du travail.<sup>53</sup>
- Méthylergométrine (un alcaloïde de l'ergot de seigle): en post-partum dans la prévention et le traitement de l'hypotonie utérine et des hémorragies.<sup>52</sup>
- Oxytocine: stimulation de la motilité utérine en cas de contractions utérines insuffisantes, et prévention et traitement d'hémorragies du post-partum.<sup>54</sup>

## Contre-indications

- Carbétocine: (pré-)éclampsie, épilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).
- Carboprost: infection pelvienne non traitée, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance hépatique (RCP).
- Dinoprostone: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, insuffisance rénale (RCP).
- Méthylergométrine: hypertension sévère, affection coronarienne, (pré-)éclampsie.
- Misoprostol: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque, souffrance fœtale.
- Oxytocine: situations où l'accouchement vaginal peut entraîner un risque.

## Effets indésirables

- Risque de contractions utérines exagérées, avec des conséquences néfastes pour le fœtus.
- Carboprost et dinoprostone: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, effets cardio-vasculaires (réactions vasovagales); rarement réactions d'hypersensibilité, convulsions, bronchospasme, œdème pulmonaire, dyspnée.
- Carbétocine et oxytocine: chez la mère: aussi hypertension, hypotension, rétention hydrosodée; chez le nouveau-né, surtout chez le prématuré: incidence accrue d'hyperbilirubinémie.
- Méthylergométrine: chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, céphalées, hypertension, arythmies, spasmes coronariens, dyspnée, œdème pulmonaire; rarement réactions d'hypersensibilité.
- Misoprostol:
  - chez la mère: aussi troubles gastro-intestinaux, frissons et fièvre, hémorragie du post-partum, plus rarement décollement placentaire et rupture utérine;
  - chez l'enfant: souffrance fœtale, plus rarement convulsions et asphyxie.

## Grossesse

- Carboprost, dinoprostone, misoprostol et oxytocine : ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse excepté dans le cadre des indications établies.
- Carbétocine et méthylergométrine : **la grossesse est une contre-indication.**
- **Misoprostol: effets tératogènes graves lorsqu'il est administré au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.**

## Interactions

- **Amplification de la stimulation utérine lorsque plusieurs médicaments induisant des contractions sont administrés simultanément.**

## Précautions particulières

- L'administration ne peut se faire que sous contrôle strict, généralement en milieu hospitalier.
- Misoprostol: une réduction de dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les prises est conseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.



### 6.4.2. Tocolytiques

#### Positionnement

- Les tocolytiques inhibent les contractions prématurées (jusqu'à la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse selon le RCP), et sont utilisés lorsque la poursuite de la grossesse est estimée souhaitable pour la mère et l'enfant.
- L'impact de la tocolyse sur le pronostic néonatal n'est pas clair. Une tocolyse peut cependant être utile lorsque le temps ainsi gagné permet la mise en œuvre de mesures préventives (p.ex. transfert de la patiente dans un hôpital disposant d'un service de néonatalogie, traitement par des corticostéroïdes).<sup>55</sup>
- Les bêta-mimétiques ont un effet relaxant sur l'utérus. Ils présentent un rapport bénéfice/risque défavorable car ils sont associés à de nombreux effets indésirables maternels.<sup>55</sup>
- L'atosiban est un antagoniste de l'oxytocine utilisé par voie intraveineuse.<sup>55</sup> Selon le RCP, le traitement ne doit pas dépasser 48 heures<sup>56</sup>, à répéter éventuellement.
- Les antagonistes du calcium (*voir 1.6.*), surtout la nifédipine, sont aussi utilisés comme tocolytiques; les résultats sont au moins aussi bons qu'avec les  $\beta_2$ -mimétiques<sup>55</sup>, avec peut-être moins d'effets indésirables<sup>57</sup>; cette indication ne figure pas dans le RCP.

#### Contre-indications

- Éclampsie et pré-éclampsie sévère, infection intra-utérine, mort fœtale *in utero*, hémorragies ante-partum, *placenta praevia*, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes après 30 semaines de grossesse.
- $\beta_2$ -mimétiques: également antécédents de cardiopathie, facteurs de risque d'ischémie myocardique; ne pas administrer oralement en tant que tocolytiques [*voir Folia de janvier 2014*].

#### Effets indésirables

- $\beta_2$ -mimétiques
  - Chez la mère: tachycardie, agitation, tremblements, nausées, vomissements, sudation, congestion faciale, hyperglycémie, hypokaliémie, œdème pulmonaire.
  - Chez le nouveau-né: tremblements, hyperglycémie, acidocétose.
- Atosiban: chez la mère: irritations au site d'injection, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, hyperglycémie, acidocétose.
- Antagonistes du calcium: chez la mère: hypotension (*voir 1.6.*).

## 6.5. Médicaments utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée

Ce chapitre reprend:

- le citrate de clomifène
- les gonadotrophines.

La progestérone naturelle (par voie orale, vaginale ou injectable, *voir 6.6.1., 6.6.3. et 6.6.4.*) ou un de ses dérivés (dydrogestérone, *voir 6.6.1.*) peut être prescrite pour soutenir la phase lutéale si une déficience du corps jaune est suspectée, notamment chez les femmes chez qui l'ovulation a été induite par des gonadotrophines.

Cetrorelix et ganirelix ont pour indication dans le RCP la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée (*voir 5.3.7.*).

### 6.5.1. Clomifène

Le clomifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, augmente, en raison de son effet antiestrogène au niveau de l'hypothalamus, la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH (gonadoréline), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH.



## Positionnement

- L'administration de clomifène dans le seul but d'augmenter la fertilité ne se justifie pas.<sup>58</sup>

## Indications (synthèse du RCP)

- Stimulation de la maturation des follicules et induction de l'ovulation en cas d'anovulation ou d'oligo-ovulation consécutives à un dysfonctionnement hypothalamique.

## Contre-indications

- **Grossesse.**
- Kystes ovariens.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Tumeurs hormono-dépendantes.
- Insuffisance hépatique (RCP).

## Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, mastodynie, troubles gastro-intestinaux.
- Incidence accrue de grossesses multiples et de grossesse ectopique.
- Kystes ovariens fonctionnels, imposant l'arrêt momentané du traitement.
- Rare: hyperstimulation ovarienne, troubles de la vision, céphalées.

## Grossesse et allaitement

- **La grossesse est une contre-indication.**

### 6.5.2. Gonadotrophines

L'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont des gonadotrophines ou hormones gonadotropes qui sont sécrétées chez l'homme et la femme par l'hypophyse antérieure. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est sécrétée par le placenta et les tumeurs trophoblastiques. L'HCG et la LH ont une structure et des propriétés globalement semblables, mais leurs effets physiologiques diffèrent. La ménotropine (gonadotrophine ménopausique humaine, HMG) contient des quantités bio-équivalentes de LH et de FSH.

L'urofollitropine (FSH purifiée) est extraite d'urine humaine. D'autres gonadotrophines sont extraites d'urines de femmes enceintes (pour l'HCG) ou de femmes ménopausées (pour l'HMG); on dispose aussi de FSH biosynthétique (corifollitropine et follitropine), de LH biosynthétique (lutropine) et de HCG biosynthétique (choriogonadotropine).

## Indications (synthèse du RCP)

- Femme
  - Ménotropine, follitropine et urofollitropine:
    - diminution de la fertilité consécutive à une anovulation.
  - Ménotropine, follitropine, corifollitropine et urofollitropine:
    - hyperstimulation des ovaires dans le cadre d'une procréation médicalement assistée.
  - Gonadotrophine chorionique humaine et synthétique:
    - déclenchement de l'ovulation après maturation des follicules par l'HMG ou la follitropine;
    - timing de l'ovulation dans le cadre de l'insémination intra-utérine ou timing de la ponction d'ovocytes en cas de fécondation in vitro;
    - soutien de la phase lutéale, notamment en cas de cycles induits artificiellement.
- Homme
  - Follitropine-alfa, follitropine beta: induction de la spermatogenèse en cas de stérilité due à une oligozoospermie ou azoospermie en raison d'un hypogonadisme hypogonadotrope.
  - Corifollitropine: retard pubertaire chez des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.



- Cryptorchidie à testicules non rétractiles.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Kystes ovariens ou insuffisance ovarienne, certaines malformations des organes génitaux, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, tumeurs ou carcinomes hormono-dépendants, saignements vaginaux inexpliqués.
- Corifollitropine alpha: aussi risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Choriogonadotrophine: aussi antécédent récent de grossesse extra-utérine (au cours des 3 derniers mois) et affection thromboembolique active.

## Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Céphalées, troubles de l'humeur.
- Ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple.
- Hyperstimulation ovarienne avec risque d'apparition de kystes ovariens avec gêne abdominale, ascite, rarement torsion ovarienne et rupture.
- Réactions allergiques.
- Urofollitropine: aussi constipation.
- Les suspicions d'augmentation du risque de cancer ovarien par les inducteurs de l'ovulation n'ont pas été confirmées.

## Précautions particulières

- Gonadotrophine chorionique: utiliser avec prudence chez les patients masculins en cas d'insuffisance cardiaque.
- Les gonadotrophines sont à utiliser avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose (antécédents personnels ou familiaux, thrombophilie, obésité sévère).

## Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

## 6.6. Progestatifs

- Progestérone: seule la forme micronisée est active par voie orale; la forme micronisée peut aussi être administrée par voie vaginale en vue d'obtenir un effet systémique.
- On utilise surtout des progestatifs synthétiques dérivés de la progestérone, de la 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone, de la testostérone, de la nortestostérone ou de la norprogestérone.
- Le lynestrénol, la noréthistérone et le lévonorgestrel ont des propriétés androgéniques; le désogestrel, le diénogest et le gestodène ont peu de propriétés androgéniques. Ceci peut être important pour préciser les indications et les contre-indications.
- Les progestatifs et les associations estroprogestatives pour la contraception et pour les plaintes liées à la ménopause ou pour la substitution hormonale sont discutés aux points 6.2. et 6.3.

## Positionnement

- Les progestatifs peuvent être administrés de façon cyclique ou en continu; un traitement cyclique (de 10 à 14 jours) n'a de sens qu'en présence d'une imprégnation estrogénique suffisante pendant les semaines précédentes.
- La progestérone naturelle (par voie orale ou vaginale) ou un de ses dérivés (la dydrogestérone) ont pour



indication le traitement de carences en progestérone (RCP), surtout dans le cadre d'une insuffisance du corps jaune ou d'une induction de l'ovulation.

- Des pertes sanguines pendant le premier trimestre de la grossesse (menace d'avortement) sont rarement le signe d'une carence en progestérone, et ne constituent pas en soi une indication pour un traitement par la progestérone. Pour les femmes ayant des antécédents répétés de fausses couches, la progestérone pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de récurrence.
- Dans l'endométriose, le diénogest ne présente pas de plus-value par rapport aux autres progestatifs (*voir Folia de janvier 2019*).
- La progestérone par voie locale a une indication dans les mastopathies et mastodynies bénignes selon le RCP. Les preuves à l'appui sont très faibles.

## Indications (synthèse du RCP)

- Contraception: seuls (voie orale, piqure contraceptive, implant, DIU), ou en association à des estrogènes (*voir 6.2.1. et 6.2.2.*).
- Contraception d'urgence (*morning after pill, voir 6.2.4.*).
- Substitution après la ménopause (voie orale, transdermique): en association à des estrogènes (*voir 6.3.2.*).
- Induction d'une hémorragie de privation en cas d'aménorrhée ou de saignements anovulatoires.
- Infertilité, fausse couche ou menace d'avortement: uniquement dans les cas consécutifs à une déficience du corps jaune.
- Menace d'accouchement prématuré dans certains groupes à risque.
- Pour retarder les menstruations.
- Endométriose.
- Ménorragies idiopathiques (DIU au lévonorgestrel, *voir 6.2.3.2.*).
- Cancers hormonodépendants, p.ex. de l'endomètre ou de la prostate; indication spécifiée au niveau des spécialités concernées.
- Mastodynies essentielles ou associées à une mastopathie bénigne (voie transdermique).

## Contre-indications

- **Grossesse** (*voir la rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Cancer du sein ou cancer gynécologique, ou antécédents (sauf dans le cadre d'un traitement).
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Artériopathie sévère.
- Dydrogestérone et nomégestrol : existence ou antécédents de méningiomes.
- Antécédents d'ictère idiopathique ou prurit sévère pendant la grossesse.
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance hépatique sévère et les tumeurs hépatiques sont mentionnées en tant que contre-indications dans le RCP.

## Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, rétention hydrosodée, prise de poids.
- Diminution de la libido, céphalées, fatigue, tendances dépressives.
- Troubles menstruels (*spotting*) pendant le traitement, aménorrhées plus ou moins prolongées à l'arrêt d'un traitement de longue durée.
- Dyslipidémie et intolérance au glucose: la signification clinique n'est pas claire.
- Rare: ictère cholestatique et urticaire.
- Dérivés à action androgénique: acné, séborrhée, alopecie et hirsutisme.
- Dydrogestérone et nomégestrol : méningiome (rare). Le risque n'est pas clair pour les autres progestatifs [*voir Folia de novembre 2022*].

## Grossesse et allaitement

- **L'exposition pendant la grossesse à des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (lévonorgestrel**



par voie orale ou en DIU, lynestrénol, noréthistérone) peut entraîner une masculinisation du fœtus féminin.

## Interactions

- Voir 6.2.2.

## Précautions particulières

- La prudence s'impose chez les femmes avec des antécédents ou des facteurs de risque de thromboembolie, en cas d'hypertension, et en cas d'association à des estrogènes chez les femmes avec un risque élevé de carcinome mammaire.

## Posologie

- Les posologies ci-dessous ne sont mentionnées que pour les indications non oncologiques; étant donné la nécessité d'une adaptation individuelle de la posologie dans les tumeurs hormono-dépendantes, celle-ci n'est pas mentionnée.

### 6.6.1. Voie orale

### 6.6.2. Voie transdermique

### 6.6.3. Voie vaginale

### 6.6.4. Voie parentérale

## 6.7. Antiprogestatifs

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative.

### Note

La mifépristone ne peut être délivrée que dans une pharmacie hospitalière sur présentation d'une prescription et d'une attestation d'un médecin, en double exemplaire. Une information détaillée peut être obtenue auprès du pharmacien hospitalier.

## Positionnement

- La mifépristone est utilisée pour l'interruption volontaire de grossesse<sup>59</sup> et pour l'induction du travail lors de mort *in utero*.<sup>60</sup>

## Contre-indications

- **Allaitement.**
- Insuffisance surrénalienne.
- Asthme grave.
- Grossesse ectopique.

## Effets indésirables

- Saignements vaginaux et contractions utérines.
- Troubles gastro-intestinaux, rash.

## Grossesse et allaitement

- **L'allaitement est une contre-indication.**



## Interactions

- La mifépristone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

## 6.8. Lactation et hyperprolactinémie

### Positionnement

- *Stimulation de la lactation*
  - La dompéridone et le métoclopramide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). L'utilisation de dompéridone pour favoriser la lactation n'a pas d'effet prouvé chez les mères d'enfants nés à terme. Chez les mères d'enfants prématurés, des données suggèrent un effet limité dans certains cas spécifiques et à court terme. De nombreuses incertitudes subsistent et il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT (). Pour le métoclopramide, le rapport bénéfice/risque est défavorable dans cette indication: son efficacité est incertaine et il y a des risques pour la mère et l'enfant (voir Folia de novembre 2017).
- *Suppression de la lactation*
  - La bromocriptine et la cabergoline, des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, ont pour indication la suppression de la lactation dans le RCP. La bromocriptine est surtout utilisée dans la maladie de Parkinson et est discutée au point 10.6.2.
  - Etant donné les effets indésirables des médicaments proposés (voir Folia de novembre 2014), des mesures non médicamenteuses (p.ex. soutien adéquat des seins, application de compresses froides) sont à préférer pour la prévention et la suppression de la lactation. Si nécessaire on aura recours à un analgésique tel que le paracétamol ou un AINS.
- *Hyperprolactinémie*
  - Dans l'hyperprolactinémie, on utilise la cabergoline et le quinagolide (qui n'est pas un dérivé de l'ergot). Le quinagolide n'est plus disponible depuis juin 2024.

### Indications (synthèse du RCP)

- Cabergoline: suppression de la lactation et hyperprolactinémie.
- Quinagolide: hyperprolactinémie.

### Contre-indications

- Cabergoline: psychose, affections cardio-vasculaires sévères; fibrose pulmonaire ou valvulopathie, ou antécédents; hypertension non contrôlée; hypertension artérielle gravidique, (pré-)éclampsie.
- Quinagolide: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique (RCP).

### Effets indésirables

- Hypotension orthostatique, céphalées, troubles gastro-intestinaux.
- Comportement compulsif, p.ex. jeux pathologiques [voir Folia de mars 2019] et hypersexualité en cas d'utilisation chronique des agonistes dopaminergiques.
- Cabergoline: rarement aussi, comme avec les autres dérivés de l'ergot (voir 10.6.2.), réactions inflammatoires telles que pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies en cas d'utilisation prolongée, spasmes vasculaires, hallucinations, réactions psychotiques.

### Grossesse et allaitement

- Bromocriptine en cabergoline: les données d'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Cependant, il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'emploi à long terme de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Quinagolide: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette préparation pendant la



grossesse (pas ou peu d'informations).

## Interactions

- La cabergoline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## 6.9. Médicaments utilisés dans les fibromes

Les analogues de la gonadoréline, la buséréline, la goséréline et la triptroline (voir 5.3.6.) peuvent être utilisés en préopératoire dans le traitement des fibromes utérins.

L'ulipristal (voir 6.9.1.) est utilisé comme traitement séquentiel dans le traitement des fibromes en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie.

Le rélugolix en association (voir 6.9.3.) est utilisé dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et de l'endométriose.

### 6.9.1. Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone

L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. La spécialité ayant cette indication (Esmya®) n'est plus commercialisée depuis novembre 2024.

Pour la spécialité utilisée dans la contraception d'urgence, voir 6.2.4..

## Positionnement

- Dans la prise en charge des fibromes chez les femmes non éligibles à la chirurgie, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation prolongée d'ulipristal est défavorable [voir Folia de juin 2021]. Les indications dans le RCP ont été restreintes en raison du risque d'atteintes hépatiques graves, ayant parfois nécessité une transplantation (voir Folia de juin 2021). Il n'a pas été possible de déterminer quels étaient les facteurs de risque de ces atteintes. Des alternatives médicamenteuses plus sûres sont disponibles.

## Indications (synthèse du RCP)

- Traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie.

## Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Saignements vaginaux inexpliqués; cancer de l'utérus, de l'ovaire, du col utérin et du sein.
- Insuffisances hépatiques (RCP).

## Effets indésirables

- Aménorrhée, épaissement de l'endomètre, gonflement douloureux des seins, kystes ovariens, douleurs pelviennes, fatigue, prise de poids.
- Des cas d'insuffisance hépatique et d'atteinte hépatique grave pouvant mener à une transplantation ont été rapportés [voir Folia de janvier 2019].

## Grossesse et allaitement

- L'ulipristal est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

## Interactions

- L'ulipristal est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- La durée du traitement ne peut pas dépasser 4 séquences de trois mois avec une interruption de minimum 2 cycles menstruels entre les séquences de traitement.



- Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant, pendant et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- En cas de traitements séquentiels répétés, une échographie annuelle de l'endomètre est recommandée. Celle-ci doit être réalisée pendant une période sans traitement, après le retour des règles.

### 6.9.2. Antagonistes de la gonadoréline

Le linzagolix est un antagoniste de la gonadoréline qui inhibe la sécrétion de LH et de FSH et abaisse ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone.

D'autres antagonistes de la gonadoréline existent en monothérapie pour le cancer de la prostate (*voir 5.3.7.*, et en association avec de l'estradiol et de la norethistérone (rélugolix) pour le traitement des fibromes et de l'endométriose (*voir 6.9.3.*).

#### Positionnement

- Fibromes utérins: le linzagolix est efficace versus placebo pour diminuer les saignements menstruels chez des femmes avec symptômes modérés à sévères. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements médicamenteux des fibromes utérins.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

#### Contre-indications

- Grossesse et allaitement.
- Ostéoporose.
- Hémorragie génitale d'origine inconnue.

#### Effets indésirables

- Fréquents à très fréquents (1 à  $\geq 10\%$ ): bouffées de chaleur, transpiration, maux de tête, troubles de l'humeur et diminution de libido, arthralgie, diminution de la densité minérale osseuse (DMO), hémorragie vaginale et douleurs pelviennes, sécheresse vaginale, asthénie.
- Dans les études, après 12 mois de traitement, jusqu'à 38% des femmes (en fonction du dosage et de la prise concomitante de traitement hormonal d'appoint) ont présenté une baisse de plus de 3% de la DMO.

#### Grossesse et allaitement

- Le linzagolix est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

#### Interactions

- Le linzagolix est un inhibiteur du CYP2C8: (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

#### Précautions particulières

- Le linzagolix doit être évité en cas
  - d'insuffisance hépatique sévère
  - d'insuffisance rénale modérée et sévère. L'apparition d'effets indésirables doit être surveillée en cas d'insuffisance rénale légère.
- Avant l'instauration du traitement
  - exclure une grossesse et arrêter une éventuelle contraception hormonale
  - une contraception non-hormonale doit être utilisée
  - une ostéodensitométrie doit être réalisé chez les femmes avec facteurs de risque de perte osseuse
  - informer les patientes sur
    - la possibilité de réduction ou de suppression des menstruations
    - les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.



- Pendant le traitement
  - chez toutes les femmes, une ostéodensitométrie est conseillée après un an, et une surveillance continu de la densité minérale osseuse ensuite
  - surveillance des lipides en cas d'hyperlipidémie
  - prudence en cas d'antécédents de dépression ou de risque suicidaire.

### 6.9.3. Associations à base d'antagoniste de la gonadoréline

Le rélugolix est un antagoniste des récepteurs de la gonadoréline freinant la libération de LH et de FSH et abaissant ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone. Il est proposé ici en association avec l'estradiol et la noréthistérone qui permettent de "contrer" les effets indésirables liés à la baisse excessive d'estrogènes.

Il existe aussi en monopréparation pour le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé (voir 5.3.7).

#### Positionnement

- Dans le traitement des fibromes, la place du rélugolix + estradiol + noréthistérone par rapport aux autres options thérapeutiques (médicamenteuses ou chirurgicales) n'est pas encore claire, surtout à long terme. Après 1 an de traitement, des données limitées montrent un maintien de l'efficacité sans problèmes de sécurité supplémentaires (voir *Informations récentes août 2022*).
- Endométriose: l'association n'a pas été comparée à d'autres traitements. Elle est efficace par rapport au placebo pour diminuer la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non-menstruelles. On ignore si l'effet se maintient au-delà de 6 mois (voir *Nouveautés médicaments janvier 2024*).
- Après au moins un mois d'utilisation, l'efficacité contraceptive de l'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est assurée, et aucune méthode contraceptive supplémentaire ne doit être utilisée.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.
- Traitement des symptômes de l'endométriose chez les femmes ayant reçu un traitement médical ou chirurgical.

#### Contre-indications

- **Grossesse** (voir la rubrique "Grossesse et allaitement").
- Présence, antécédents ou risque élevé (p.ex. antécédents familiaux) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Affections coronariennes ou cérébro-vasculaires, ou antécédents.
- Migraine avec aura.
- Carcinome mammaire ou autres tumeurs hormono-dépendantes, ou antécédents.
- Ostéoporose.
- Tumeurs hépatiques.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, saignements utérins, irritabilité, alopecie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, kystes mammaires, diminution de la libido et dyspepsie.

#### Grossesse et allaitement

- La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.



## Interactions

- Interactions des estrogènes (dus à la présence d'estradiol) et des progestatifs (dus à la présence de noréthistérone): voir 6.2.1.).
- L'utilisation concomitante avec une contraception hormonale est contre-indiquée.
- Le rélugolix est un substrat de la P-gp, avec un potentiel d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Selon le RCP, la co-administration d'inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.) n'est pas recommandée.

## Précautions particulières

- La contraception hormonale doit être interrompue avant le début du traitement, l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale étant contre-indiquée. Une contraception non hormonale doit être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement pour assurer une contraception adéquate.

## Liste des références

1. **NHG-werkgroep Standaard Fluor Vaginalis**, *NHG-Standaard Fluor Vaginalis*, Huisarts en Wetenschap, 2016
2. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#!> (consulté le 2023-12-16)
3. **Xie H. Y. ; Feng D. ; Wei D. M. ; Mei L. ; Chen H. ; Wang X. ; Fang F.**, *Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168557>
4. **Pirotta M. ; Gunn J. ; Chondros P. ; et al**, *Effect of lactobacillus in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial*, BMJ, 2004
5. **Worel**, *Vaginite et vaginose*, <https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22BCF84BF7-DA3D-4B9F-BF19-A72B01030AC2%22%7D> (consulté le 2023-12-16)
6. **Drug and Therapeutics Bulletin**, *Dequalinium for bacterial vaginosis*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833>
7. **BMJ Best Practice**, *Vaginitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/management-approach> (consulté le 2023-12-16)
8. **Ya W. ; Reifer C. ; Miller L. E.**, *Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*, Am J Obstet Gynecol, 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659602> | [http://ac.els-cdn.com/S0002937810006101/1-s2.0-S0002937810006101-main.pdf?\\_tid=ff890d5a-0d4c-11e6-bf71-00000aacb360&acdnat=1461853683\\_260246685b1ff776b0cf66c009f1abba](http://ac.els-cdn.com/S0002937810006101/1-s2.0-S0002937810006101-main.pdf?_tid=ff890d5a-0d4c-11e6-bf71-00000aacb360&acdnat=1461853683_260246685b1ff776b0cf66c009f1abba)
9. **Bradshaw C. S. ; Pirotta M. ; De Guingand D. ; Hocking J. S. ; Morton A. N. ; Garland S. M. ; Fehler G. ; Morrow A. ; Walker S. ; Vodstrcil L. A. ; Fairley C. K.**, *Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial*, PLoS One, 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509319> | <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317998/pdf/pone.0034540.pdf>
10. **McDonald H. M. ; Brocklehurst P. ; Gordon A.**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253447>
11. **Brocklehurst P. ; Gordon A. ; Heatley E. ; et al**, *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (review)*, Cochrane Database Syst Rev, 2013
12. **Dynamed**, *Contraception Overview>Comparative Efficacy*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/contraception-overview#GUID-CF518B46-89ED-44AE-AD21-F13D80331018> (consulté le 2023-12-18)
13. **BMJ Best Practice**, *Endometriosis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/355/treatment-algorithm> (consulté le 2023-12-18)
14. **BMJ Best Practice**, *Acne vulgaris>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/101/treatment->



- algorithm (consulté le 2023-12-18)
15. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#!> (consulté le 2023-12-18)
  16. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Adherence>General Information*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A> (consulté le 2023-12-18)
  17. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Dosing Regimens*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#TYPES\\_OF\\_COMBINED\\_ORAL\\_CONTRACEPTIVES](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#TYPES_OF_COMBINED_ORAL_CONTRACEPTIVES) (consulté le 2023-12-18)
  18. **Kaplan Sigal ; Bertoia Monica L ; Wang Florence T ; Zhou Li ; Lass Amir ; Evans Alison ; Dhanda Sandeep ; Roy Debabrata ; Seeger John D**, *Long-term safety of extended levonorgestrel-containing oral contraceptives in the United States.*, *Contraception*, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34599911>
  19. **Li J. ; Panucci G. ; Moeny D. ; et al.**, *Association of risk for venous thromboembolism with use of low-dose extended- and continuous-cycle combined oral contraceptives: A safety study using the sentinel distributed database*, *JAMA Internal Medicine*, 2018, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4251>[|https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2705081/jamainternal\\_Li\\_2018\\_oj\\_180068.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2705081/jamainternal_Li_2018_oj_180068.pdf)
  20. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Combined Oral Contraceptives (COCs)>Non-contraceptive Benefits>Acne*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-B9202081-4704-4241-86CF-023351ABF13A> (consulté le 2023-12-19)
  21. **BMJ Best Practice**, *Contraception>Details*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/418/details> (consulté le 2023-12-19)
  22. **Trussell James**, *Contraceptive failure in the United States.*, *Contraception*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477680>
  23. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>General Information*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#GUID-CACA78BD-91F2-4E19-8A72-A4D5A19E0DC5> (consulté le 2023-12-19)
  24. **Dynamed**, *Medroxyprogesterone>Medication Safety>Contraindications*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/medroxyprogesterone#GUID-F8256290-C191-41F9-AA3A-ABFC2A65C6B5> (consulté le 2023-12-19)
  25. **Dynamed**, *Oral Contraceptives>Progestogen-only Pills (POPs)>Efficacy*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#EFFICACY\\_POP](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/oral-contraceptives#EFFICACY_POP) (consulté le 2023-12-19)
  26. **Glisic Marija ; Shahzad Sara ; Tsoli Stergiani ; Chadni Mahmuda ; Asllanaj Eralda ; Rojas Lyda Z ; Brown Elizabeth ; Chowdhury Rajiv ; Muka Taulant ; Franco Oscar H**, *Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis.*, *Eur J Prev Cardiol*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745237>
  27. **Xu Zhenlin ; Li Ying ; Tang Shaowen ; Huang Xiaoping ; Chen Tong**, *Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies.*, *Thromb Res*, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936231>
  28. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Progestogen-only Pills (FSRH guideline)*, 2022, <https://www.fsrh.org/documents/cec-guideline-pop/>
  29. **Dynamed**, *Contraception Overview>Hormonal Contraceptive Methods>Injectable contraceptives>Progestin-only injectable contraceptives*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/contraception-overview#PROGESTOGEN\\_ONLY\\_PILLS\\_POPS\\_](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/contraception-overview#PROGESTOGEN_ONLY_PILLS_POPS_) (consulté le 2023-12-19)
  30. **Dynamed**, *Contraception overview> Intrauterine Devices (Hormonal or Nonhormonal)*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/contraception-overview#GUID-116ED72F-34C0-417F-B374-C41B55748170> (consulté le 2023-12-19)
  31. **Dynamed**, *Deep Vein Thrombosis (DVT)>Etiology and Pathogenesis>Risk Factors*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/deep-vein-thrombosis-dvt#GUID-126F41BD-C5D7-49F5-81DD-AD65A2DD3919> (consulté le 2023-12-19)



32. **Dynamed**, *Emergency Contraception>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/emergency-contraception#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/emergency-contraception#OVERVIEW_MANAGEMENT) (consulté le 2023-12-19)
33. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare**, *Overweight, Obesity and Contraception (FSRH guideline)*, 2019, <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/>
34. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/treatment-algorithm#!> (consulté le 2023-12-20)
35. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach> (consulté le 2023-12-20)
36. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Efficacy of HRT*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC\\_J4J\\_RMM\\_HNB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_J4J_RMM_HNB) (consulté le 2023-12-20)
37. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Hormone Replacement Therapy (HRT)>Prescribing Considerations*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC\\_KPP\\_PMM\\_HNB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_KPP_PMM_HNB) (consulté le 2023-12-20)
38. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/management-approach> (consulté le 2023-12-20)
39. **Dynamed**, *Menopause>Management>Follow-up*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/menopause#FOLLOW\\_UP](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/menopause#FOLLOW_UP) (consulté le 2023-12-20)
40. **Dynamed**, *Menopause>Management>Medications>Herbal Therapy>General Efficacy of Herbal Therapies*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/menopause#GENERAL\\_EFFICACY\\_OF\\_HERBAL\\_THERAPIES](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/menopause#GENERAL_EFFICACY_OF_HERBAL_THERAPIES) (consulté le 2023-12-20)
41. **SIGN**, *Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures*, SIGN, 2020
42. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Emerging treatments*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs> (consulté le 2023-12-21)
43. **BCFI**, *Recente informatie juni 2016*, Folia Pharmacotherapeutica, 2016
44. **Dynamed**, *Hormonal Replacement Therapy (HRT) for Menopause and Perimenopause>Hormonal Therapies for Vasomotor Symptoms*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/hormonal-replacement-therapy-hrt-for-menopause-and-perimenopause#ESTROGENS\\_FOR\\_VASOMOTOR\\_SYMPTOMS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/hormonal-replacement-therapy-hrt-for-menopause-and-perimenopause#ESTROGENS_FOR_VASOMOTOR_SYMPTOMS) (consulté le 2023-12-21)
45. **BMJ Best Practice**, *Menopause>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/emergingtxs> (consulté le 2023-12-21)
46. **Blom J. W. ; De Vries C. J. ; Eekhof H. ; Et al.**, *NHG-Standaard: De Overgang*, NHG, 2022
47. **Cummings S. R. ; Ettinger B. ; Delmas P. D. ; Kenemans P. ; Stathopoulos V. ; Verweij P. ; Mol-Arts M. ; Kloosterboer L. ; Mosca L. ; Christiansen C. ; Bilezikian J. ; Kerzberg E. M. ; Johnson S. ; Zanchetta J. ; Grobbee D. E. ; Seifert W. ; Eastell R. ; Lift Trial Investigators**, *The effects of tibolone in older postmenopausal women*, *N Engl J Med*, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703472> | <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684062/pdf/nihms436265.pdf>
48. **Dynamed**, *Prasterone*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/prasterone#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147> (consulté le 2024-01-15)
49. **Dynamed**, *Menopause>Management>Medications>Herbal Therapy>Herbal Therapies for Vasomotor and/or Urogenital Symptoms>Black Cohosh* (consulté le 2024-12-04)
50. **Dynamed**, *Misoprostol>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/misoprostol> (consulté le 2023-12-21)
51. **Dynamed**, *Cesarean Birth>Intraoperative Considerations>Strategies to Reduce Blood Loss>General Considerations*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/procedure/cesarean-birth#GUID-61D343F9-240E-433D-BA37-DD48B73416FB> (consulté le 2023-12-21)



52. **Dynamed**, *Postpartum Hemorrhage>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/postpartum-hemorrhage> (consulté le 2023-12-21)
53. **Dynamed**, *Dinoprostone*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/dinoprostone#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796> (consulté le 2023-12-21)
54. **Dynamed**, *Oxytocin*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/oxytocin> (consulté le 2023-12-21)
55. **BMJ Best Practice**, *Premature labour>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1002/treatment-algorithm> (consulté le 2024-01-15)
56. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor> (consulté le 2024-01-15)
57. **Dynamed**, *Tocolytics for Treatment of Preterm Labor>Calcium Channel Blockers>Side effects*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/tocolytics-for-treatment-of-preterm-labor#NIFEDSE> (consulté le 2024-01-15)
58. **BMJ Best Practice**, *Infertility in women>Treatment algorithm (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/498/treatment-algorithm>
59. **Dynamed**, *Mifepristone>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/mifepristone> (consulté le 2024-01-15)
60. **BMJ Best Practice**, *Miscarriage>Evidence*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/evidence> (consulté le 2024-01-15)