



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon)

RAPPORT D'ÉLABORATION

Février 2019

La méthode d'élaboration des fiches mémo est une méthode pour produire des recommandations ou messages-clés dans un temps court (6 mois environ) et dans un format court (recto-verso).

Les fiches mémo s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Les fiches mémo ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette fiche mémo a été élaborée selon la méthode décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence](#). La recherche documentaire est précisée en annexe 1.

Tableau 1. Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

La fiche mémo est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	4
Préambule	5
1. Données issues de la recherche documentaire	6
1.1 Modes de contraception pour les femmes transplantées	6
1.2 Rappel sur les méthodes contraceptives	47
1.3 Les immunosuppresseurs et la contraception	71
2. Version soumise aux parties prenantes en novembre 2017	78
3. Avis des parties prenantes en novembre 2017	81
4. Version soumise aux parties prenantes en juin 2018	89
5. Avis des parties prenantes en août 2018	93
6. Avis des parties prenantes en octobre 2018.....	96
7. Version soumise aux parties prenantes en novembre 2018.....	97
8. Avis des parties prenantes en novembre 2018.....	101
9. Validation	103
9.1 Avis de la commission	103
9.2 Adoption par le Collège de la HAS.....	103
Annexe 1. Recherche documentaire.....	104
Références	109
Participants	115
Fiche descriptive	116

Abréviations et acronymes

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AST	<i>American Society of Transplantation</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVC	Accident vasculaire cérébral
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
C1G ; C2G ; C3G	Contraceptifs oraux de 1 ^{re} , de 2 ^e , de 3 ^e génération
COEP	Contraception hormonale combinée (œstroprogestative)
COC	Contraception hormonale combinée
COP	Contraception œstroprogestative
CYP450	Cytochrome P450
DCI	Dénomination commune internationale
DIU	Dispositif intra-utérin
DIU-Cu	Dispositif intra-utérin au cuivre
DIU-LNG	Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel
DMPA	<i>Depot-medroxyprogesterone acetate</i> ou acétate médroxyprogestérone-retard
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FSRH	<i>Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare</i>
g	Gramme
HTA	Hypertension artérielle
ISHLT	<i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
IST	Infections sexuellement transmissibles
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
mmHg	Millimètre de mercure
OMS	Organisation mondiale de la santé
RA	<i>Renal Association</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Préambule

Contexte d'élaboration

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a demandé l'inscription au programme de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS) de la mise à jour de la partie relative à la contraception dans la recommandation de bonne pratique « Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation » de 2007 (1), et d'étendre cette thématique aux greffes hépatiques et cardiaques.

De nouvelles données seraient à même de modifier ces recommandations et de préconiser plus largement la contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration, et d'autoriser la pose de dispositifs intra-utérins (DIU) chez ces patientes.

Les enjeux

Les enjeux sont que les patientes transplantées d'un organe puissent bénéficier des méthodes contraceptives adaptées à leur état de santé.

Objectif de la fiche mémo

L'objectif de la fiche mémo est d'actualiser les modes de contraception préconisés pour les patientes greffées en âge de procréer dans la recommandation de bonne pratique de la HAS de 2007. Le champ est ouvert aux greffes cardiaques, hépatiques et pulmonaires.

Patients concernés par le thème

Les personnes concernées par le thème sont les femmes en âge de procréer ayant été greffées d'un rein, d'un foie, d'un cœur ou d'un poumon.

Professionnels concernés par le thème

Sont concernés par ce thème, en premier lieu, les néphrologues, cardiologues, hépatologues, gastro-entérologues, pneumologues, chirurgiens transplantateurs, anesthésistes-réanimateurs, gynécologues-obstétriciens, gynécologues et médecins généralistes.

1. Données issues de la recherche documentaire

1.1 Modes de contraception pour les femmes transplantées

1.1.1 Introduction

Les recommandations ci-dessous ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2016 (2) ;
- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2014 (3) ;
- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2015 (4) ;
- recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2017 (5-7) ;
- recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2016 (8) ;
- recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2010 (9) ;
- recommandations de la *Renal Association* (RA) de 2017 (10) ;
- recommandations de la *Renal Association* (RA) de 2011 (11) ;
- recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 2016 (12) ;
- recommandations du *Rare Renal* (RR) de 2016 (13) ;
- recommandations du *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2010 (14) ;
- recommandations conjointes de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) et de l'*American Society of Transplantation* (AST) de 2013 (15) ;
- recommandations conjointes de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) et de l'*American Society of Transplantation* (AST) de 2013 (16) ;
- recommandations de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) de 2010 (17).

1.1.2 Les recommandations traitant de la contraception après greffes de tout type d'organe

Selon les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2017 sur les critères médicaux d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs « *US medical eligibility criteria for contraceptive use* » (5-7), les contraceptifs hormonaux (combinés et progestatifs seuls), les dispositifs intra-utérins ne protègent pas contre les maladies sexuellement transmissibles incluant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les femmes utilisant ces méthodes doivent être conseillées sur le fait qu'une utilisation correcte et régulière du préservatif masculin en latex réduit le risque d'une transmission du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles.

L'utilisation des préservatifs féminins peut donner le même type de protection contre la transmission du virus du VIH et des maladies sexuellement transmissibles que la protection des préservatifs masculins, bien que les données soient limitées.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* définissent les catégories de maladies en fonction du risque qu'elles représentent (5-7) ; se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 2. Définition des catégories de maladies en fonction du risque, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2017 (5-7)

Catégories	Définitions
Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent généralement sur le risque théorique ou démontré.
Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emporte généralement sur les avantages à utiliser

Catégories	Définitions
	la méthode contraceptive.
Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée.

Les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pour les classifications sur les contraceptions hormonales combinées indiquent, sur les transplantations d'organes solides (6) : se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 3. Classifications sur les contraceptions hormonales combinées, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2017 (6)

Transplantation d'organes solides : cette maladie est associée à une augmentation du risque d'événements indésirables tels qu'une grossesse		
	Catégorie pour les contraceptions hormonales combinées	Explication
Greffe non compliquée	2	
Greffe compliquée, échec (aigu ou chronique), rejet ou vasculopathie suite allogreffe cardiaque	4	Les données probantes disponibles sont limitées sur l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (dont le patch). Elles n'indiquent aucun changement dans les mesures biochimiques. Une étude a rapporté l'arrêt de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés chez deux femmes sur 26 (8 %) (18) ; l'une en raison d'une complication médicale sévère, l'autre femme ayant développé une cholestase associée à l'utilisation d'une dose très élevée de contraceptif hormonal combiné. Les femmes avec un syndrome de <i>Budd-Chiari</i> ne doivent pas utiliser de contraception hormonale combinée en raison de l'augmentation du risque de thrombose.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* indiquent, pour les classifications sur les dispositifs intra-utérins lors d'une transplantation (5) : se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 4. Classifications sur les dispositifs intra-utérins, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2017 (5)

	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre (DIU-Cu)		DIU au lévonorgestrel (DIU-LNG)		Commentaires
	Initiation	Maintien	Initiation	Maintien	
Greffe non compliquée	2	2	2	2	
Greffe compliquée, échec (aigu ou chro-				2	Aucune étude n'a étudié l'utilisation du dispositif intra-utérin

	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre (DIU-Cu)		DIU au lévonorgestrel (DIU-LNG)		Commentaires
nique), rejet, vasculopathie suite allogreffe cardiaque	3	2	3		chez les patientes transplantées. Quatre cas rapportés de patientes transplantées utilisant des dispositifs intra-utérins ont donné des résultats contradictoires incluant des effets bénéfiques et des échecs de contraception (19-22).

Les *Centers for Disease Control and Prevention* indiquent, pour les classifications sur les progestatifs seuls lors d'une transplantation (7) : se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 5. Classifications sur les progestatifs seuls, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2017 (7)

Catégorie pour les progestatifs seuls				
Maladie	Implants	Acétate de médroxyprogestérone	Progestatif oral seul	
Greffe non compliquée	2	2	2	
Greffe compliquée, échec (aigu ou chronique), rejet ou vasculopathie suite allogreffe cardiaque	2	2	2	

Les *Centers for Disease Control and Prevention* indiquent, pour les classifications sur les méthodes barrières contraceptives lors d'une transplantation (7), que les méthodes barrières contraceptives comprennent les préservatifs (préservatif masculin au latex ou en polyuréthane, les préservatifs féminins, le diaphragme avec spermicide, la cape cervicale avec spermicide).

La femme pour laquelle la grossesse représente un risque inacceptable doit être informée que les méthodes barrières utilisées pour la prévention d'une grossesse peuvent ne pas être appropriées. Ces méthodes ne peuvent pas être utilisées constamment et correctement en raison du taux d'échec relativement élevé de l'utilisation au long cours de ces méthodes ; se référer au tableau ci-dessous.

Les femmes devraient être informées qu'une utilisation régulière et correcte des préservatifs masculins réduit le risque de transmission du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles. L'utilisation des préservatifs féminins peut donner le même type de protection que

l'utilisation des préservatifs masculins contre la transmission du virus du VIH et des maladies sexuellement transmissibles, bien que les données soient limitées.

Tableau 6. Classifications sur les méthodes barrières contraceptives, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2017 (7)

	Méthodes barrières		
	Préservatifs	Spermicide	Diaphragme (avec spermicide) / cape
Transplantation			
Greffe compliquée, échec (aigu ou chronique), rejet ou vasculopathie suite allogreffe cardiaque	1	1	1
Greffe non compliquée			

Les *Centers for Disease Control and Prevention* indiquent, pour les méthodes de contraception de planification familiale naturelle lors d'une transplantation (7) : la connaissance du cycle de fertilité, le coït interrompu (retrait).

Les femmes pour lesquelles la grossesse représente un risque inacceptable doivent être informées que les méthodes naturelles de contraception, dont la connaissance du cycle de fertilité, le coït interrompu, peuvent ne pas être appropriées pour elles en raison du taux d'échec relativement élevé de ces méthodes naturelles lors d'une utilisation au long cours.

D'après les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) de 2016* (2), les critères d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs « *UK medical eligibility criteria for contraceptive use* » : la FSRH définit des catégories de rapport bénéfice/risque pour de très nombreuses maladies, dont les greffes d'organes, selon la possibilité d'utiliser une méthode contraceptive en fonction du bénéfice/risque qu'elle représente pour une patiente ; se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 7. Catégories des maladies classées en fonction de leur bénéfice/risque, d'après la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*, 2016 (2)

Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent sur le risque théorique ou démontré.
Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emporte généralement sur les avantages à utiliser la méthode contraceptive. La mise à disposition de la méthode nécessite un jugement clinique expert et/ou de se référer à un avis de spécialiste de la contraception, étant donné que la méthode n'est généralement pas recommandée, sauf s'il n'y a pas d'autres méthodes disponibles ou acceptables qui conviendraient mieux.
Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée.

Les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH)* sur les critères d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs « *UK medical eligibility criteria for contraceptive use* » traitent des différents modes de contraception (2).

La contraception hormonale combinée (CHC)

Les recommandations abordent différents types de contraception hormonale combinée. La section sur la contraception hormonale combinée inclut les types suivants :

- la contraception orale combinée (COC) ;
- la contraception combinée d'un patch transdermique ;
- la contraception combinée d'un anneau vaginal.

Les recommandations de la FSRH font référence à de faibles doses de contraception orale combinée contenant une dose < 35 µg d'éthinylestradiol associé à un progestatif.

Les données relatives aux nouvelles contraceptions orales combinées contenant de l'estradiol sont limitées. Les recommandations de la FSRH pour ces préparations sont identiques à celles des contraceptions orales combinées contenant de l'éthinylestradiol.

Quel que soit le type de progestatif contenu, les recommandations de la FSRH sont identiques pour les formulations des contraceptions orales combinées.

Les thromboembolismes veineux sont rares chez les femmes en âge de procréer. Toutes les contraceptions orales combinées sont associées à un risque augmenté de thromboembolisme veineux en comparaison de la non-utilisation de ces modes de contraception. Des études ont trouvé des différences sur le risque d'avoir un thromboembolisme veineux associé à une contraception orale combinée contenant différents progestatifs. Les données actuelles suggèrent que la contraception orale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone et de la norgestimate est associée à un risque plus faible, la différence absolue est très faible.

Les contraceptifs combinés en patch transdermique et sous forme d'anneaux vaginaux : ce sont des méthodes de contraception d'apparition relativement récente. Très peu de données sont disponibles, que ce soit sur les données de la tolérance à court terme et à long terme de ces méthodes contraceptives chez les femmes ayant une maladie. La plupart des études disponibles ont eu un soutien financier des firmes commercialisant ces méthodes.

Le groupe de travail de la FSRH considère que les éléments de preuve disponibles pour les contraceptions orales combinées peuvent s'appliquer aux contraceptifs combinés en patch et sous forme d'anneau, et doivent alors correspondre aux mêmes catégories que les contraceptions orales combinées.

La contraception hormonale combinée ne protège pas des infections sexuellement transmissibles, ni du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dès qu'il y a un risque d'infection sexuellement transmissible ou de l'infection par VIH (incluant la grossesse ou le *post-partum*), l'usage systématique et correct du préservatif est recommandé, soit seul, soit en association à une autre méthode de contraception.

Les dispositifs intra-utérins

Le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu) et le dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel (DIU-LNG).

Les données publiées suggèrent qu'il existe un faible risque ou un risque non augmenté de thromboembolie ou d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation du dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel (recommandation de grade B).

Aucune étude comparative n'a évalué le dispositif intra-utérin utilisé chez les patientes transplantées. Quatre cas rapportés de patientes transplantées ayant un dispositif intra-utérin donnent des résultats discordants, incluant des effets bénéfiques et des échecs de contraception.

Les recommandations de la FSRH indiquent, pour une greffe non compliquée, les catégories correspondantes de rapport bénéfice/risque pour les six types de contraceptions correspondantes (2).

Tableau 8. Catégories de rapport bénéfice/risque pour les types de contraception pour une greffe non compliquée, d'après la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*, 2016 (2)

	Mise en place de la méthode contraceptive	Maintien de la méthode contraceptive déjà utilisée
Contraception hormonale combinée	Catégorie 2	Catégorie 2

	Mise en place de la méthode contraceptive	Maintien de la méthode contraceptive déjà utilisée
Pilule à progestatif seul	Catégorie 2	Catégorie 2
Implant contraceptif progestatif (IMP)	Catégorie 2	Catégorie 2
Progestatif retard injectable seul : acétate de médroxyprogestérone (DMPA)	Catégorie 2	Catégorie 2
Dispositif intra-utérin au cuivre	Catégorie 2	Catégorie 2
Dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel	Catégorie 2	Catégorie 2

Une étude (23) a rapporté l'arrêt de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés chez deux femmes sur 26 (8 %) ; l'une en raison d'une complication médicale sévère, l'autre femme ayant développé une cholestase associée à l'utilisation d'une dose très élevée de contraceptif hormonal combiné.

Les femmes avec un syndrome de *Budd-Chiari* ne doivent pas utiliser de contraception hormonale combinée en raison de l'augmentation du risque de thrombose et de rejet de greffe.

Les recommandations de la FSRH indiquent, pour une greffe compliquée aiguë ou chronique (rejet, vasculopathie de l'allogreffe cardiaque), les catégories correspondantes de rapport bénéfice/risque pour les six types de contraceptions (2) présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Catégories de rapport bénéfice/risque pour les types de contraception pour une greffe compliquée, d'après la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*, 2016 (2)

	Mise en place de la méthode contraceptive	Maintien de la méthode contraceptive déjà utilisée
Contraception hormonale combinée	Catégorie 3	Catégorie 3
Pilule à progestatif seul	Catégorie 2	Catégorie 2
Implant contraceptif progestatif (IMP)	Catégorie 2	Catégorie 2
Progestatif retard injectable seul : acétate de médroxyprogestérone (DMPA)	Catégorie 2	Catégorie 2
Dispositif intra-utérin au cuivre	Catégorie 3	Catégorie 2
Dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel	Catégorie 3	Catégorie 2

Les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* de 2016 ont indiqué des critères médicaux d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs « *U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use* » (8).

Ces recommandations élaborent, pour de très nombreuses maladies, dont les greffes d'organe, des catégories correspondantes de modes de contraception à utiliser ; se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 10. Définition des catégories de rapport bénéfice/risque des maladies, selon les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent généralement sur le risque théorique ou démontré.
Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emporte généralement sur les avantages à utiliser la méthode contraceptive. Pour les méthodes contraceptives de catégorie 3, elles ne sont pas recommandées, à moins qu'il n'y ait pas d'autres méthodes disponibles ou acceptables qui conviendraient mieux. La sévérité de la maladie et la disponibilité, la « praticabilité », l'acceptabilité des méthodes alternatives doivent être prises en compte, et le suivi attentif de la patiente est requis. Par exemple, pour une femme âgée de plus de 35 ans qui fume plus de 15 cigarettes par jour, l'utilisation des contraceptifs oraux combinés n'est pas recommandée, à moins qu'aucune méthode ne soit disponible ou acceptable pour elle (catégorie 3). La mise à disposition de la méthode contraceptive à une femme ayant une maladie correspondant à la catégorie 3 nécessite un avis d'expert clinique précautionneux et de se référer à des services spécialisés.
Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des modifications effectuées par rapport aux précédentes recommandations sur la contraception en urgence des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (8, 9).

Tableau 11. Rapport bénéfice/risque des moyens de contraception d'urgence, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Bénéfice/risque des moyens de contraception d'urgence			
	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre (DIU-Cu)	Acétate d'ulipristal (UPA)	Lévonorgestrel (LNG)	Contraceptif oral combiné (COC)
Greffe non compliquée	2	1	1	1
Greffe compliquée (rejet, vasculopathie suite allogreffe)	3	1	1	1

Le rapport bénéfice/risque pour les dispositifs intra-utérins incluant les dispositifs intra-utérins contenant du cuivre ou libérant du lévonorgestrel selon les *Centers for Disease Control and Prevention* de 2016 (8) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Rapport bénéfice/risque pour les dispositifs intra-utérins, selon les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Catégorie			
	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre (DIU-Cu)		Dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG)	
	Initiation	Continuation	Initiation	Continuation
Transplantation d'organes solides				
Greffe non compliquée	2	2	2	2
Greffe compliquée : rejet, vasculopathie suite allogreffe	3	2	3	2

Aucune étude comparative n'a étudié le dispositif intra-utérin chez les patientes transplantées. Une étude de quatre cas rapportés de patientes transplantées utilisant un dispositif intra-utérin a donné des résultats inconsistants incluant des effets bénéfiques et des échecs des contraceptifs (19-22).

Le rapport bénéfice/risque pour les contraceptifs contenant seulement un progestatif incluant les implants, l'acétate de médroxyprogestérone-retard, et les progestatifs seuls en pilules, selon les *Centers for Disease Control and Prevention* de 2016 (8), est présenté ci-dessous.

Tableau 13. Rapport bénéfice/risque pour les contraceptifs contenant seulement un progestatif, selon les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Catégorie		
Transplantation d'organes solides. Cette maladie est associée avec un risque augmenté d'effet(s) négatif(s) sur la santé en raison du résultat d'une grossesse	Implants de progestatifs	Acétate de médroxyprogestérone-retard	Progestatifs seuls en pilules
Greffe non compliquée	2	2	2
Greffe compliquée : rejet, vasculopathie suite allogreffe	2	2	2

Les progestatifs ne protègent pas contre les infections sexuellement transmissibles, dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les femmes utilisant ces méthodes devraient être conseillées sur le fait qu'une utilisation correcte et constante du préservatif masculin réduit le risque d'une transmission du VIH et de toute autre maladie sexuellement transmissible. L'utilisation d'un préservatif de barrière féminin peut procurer une protection contre la transmission de maladies sexuelles, bien que les données disponibles sur ce thème soient limitées.

Le rapport bénéfice/risque pour les contraceptifs hormonaux combinés incluant pilule, patch et anneau, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention* de 2016 (8), est proposé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14. Rapport bénéfice/risque pour les contraceptifs hormonaux, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Catégorie	Clarification
Transplantation d'organes solides	Contraceptifs hormonaux combinés	
Greffe non compliquée	2	
Greffe compliquée : rejet, vasculopathie suite allogreffe	4	Les données probantes disponibles sont limitées pour les contraceptifs hormonaux combinés et les patchs utilisés qui n'ont montré aucune modification dans les mesures biochimiques. Une étude rapporte un arrêt de l'utilisation du contraceptif hormonal combiné pour deux des 26 femmes (8 %), résultant d'une complication médicale sévère et d'un cas rapporté d'une femme développant une cholestase associée à l'utilisation d'une dose très élevée de contraceptif hormonal combiné (18). Les femmes ayant un syndrome de <i>Budd-Chiari</i> ne doivent pas utiliser de contraception hormonale combinée en raison de l'augmentation du risque de thrombose.

Le rapport bénéfice/risque pour les méthodes barrières d'après les *Centers for Disease Control and Prevention* (8) est proposé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Classifications pour les méthodes barrières incluant les préservatifs, les spermicides, les diaphragmes (avec spermicide) et les capes, selon les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Catégorie		
	Préservatifs	Spermicides	Les diaphragmes (avec spermicide) et les capes
Transplantation d'organes solides			
Greffe compliquée : rejet, vasculopathie suite allogreffe	1	1	1
Greffe non compliquée	1	1	1

Le rapport bénéfice/risque pour les méthodes de contraception d'urgence, incluant le dispositif intra-utérin contenant du cuivre, l'acétate d'ulipristal, le lévonorgestrel et les contraceptifs combinés oraux, selon les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2016 (8), est synthétisé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16. Classifications pour la contraception d'urgence incluant le dispositif intra-utérin contenant du cuivre, l'acétate d'ulipristal, le lévonorgestrel et les contraceptifs combinés oraux, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Maladie	Catégorie			
Transplantation d'organes solides	Dispositif intra-utérin contenant du cuivre	Acétate d'ulipristal	Lévonorgestrel	Contraceptifs combinés oraux
Greffe non compliquée	2	1	1	1
Greffe compliquée : rejet, vasculopathie suite allogreffe	3	1	1	1

1.1.3 Recommandations traitant de la contraception dans le cas d'une greffe de rein

Les recommandations de la *Renal Association* (RA) de 2017 et 2011 sur les soins post-opératoires après une greffe de rein « *Post-operative care of the kidney transplant recipient* » (10, 11).

Les deux recommandations indiquent, à propos de la conception :

Nous recommandons que les médicaments immunosuppresseurs contenant de l'acide mycophénolique soient arrêtés avant la conception et remplacés par les médicaments appropriés (1A).

Nous suggérons que :

- les patientes transplantées d'un rein doivent attendre durant une année après la greffe et doivent attendre d'avoir une fonction stable avant la conception (2C) ;
- les inhibiteurs de m-TOR doivent être arrêtés avant la conception et remplacés, le cas échéant (2D) ;

- les conseils pour la contraception doivent être similaires à ceux adressés à la population générale (2D).

Il existe très peu de données entourant l'utilisation de la contraception pour les femmes greffées d'un rein. Il semble raisonnable d'extrapoler à la population générale, avec les contre-indications et les précautions d'emplois similaires.

Plusieurs des risques hypothétiques associés à des formes spécifiques de contraception n'ont pas été confirmés par des études observationnelles, quoique les données de ces études soient d'un niveau faible de qualité.

Les recommandations de la *Renal Association* (RA) de 2017 et 2011 sur les soins post-opératoires après une greffe de rein « *Post-operative care of the kidney transplant recipient* » suggèrent (10, 11) :

- les hommes greffés du rein doivent être conseillés sur le fait que l'acide mycophénolique contient des composés qui ont un potentiel tératogène théorique chez les hommes prenant ces agents (niveau de preuve 1D) ;
- les patients greffés du rein doivent être informés que les inhibiteurs de la m-TOR réduisent le nombre de spermatozoïdes et doivent être conseillés en conséquence (grade 1C) ;
- la décision de continuer l'acide mycophénolique contenant des composés chez un patient greffé souhaitant concevoir doit mettre en balance le risque théorique de tératogénicité et le risque de rejet lié au changement de l'acide mycophénolique pour de l'azathioprine (grade 2D) ;
- les hommes traités par les inhibiteurs de m-TOR qui souhaitent concevoir doivent arrêter ces agents avant la conception et les remplacer par des agents appropriés (grade 2D) ;
- les hommes qui veulent maintenir leur fertilité doivent éviter les inhibiteurs de m-TOR ou faire appel à une banque de sperme avant de débiter ces médicaments (grade 2D).

Dans l'argumentaire des recommandations de la *Renal Association* (RA) de 2017 sur les soins post-opératoires après une greffe de rein « *Post-operative care of the kidney transplant recipient* » (10), il est noté que tous les composés à base d'acide mycophénolique sont associés à un effet tératogène significatif chez les femmes et les hommes et ne doivent pas être utilisés chez les patients transplantés fertiles qui sont réticents à utiliser une contraception fiable.

Sirolimus et les composés de l'acide mycophénolique sont tératogènes et doivent être évités chez les femmes. Une recommandation récente du *Rare Renal* (13) indique d'éviter les composés de l'acide mycophénolique chez les patients masculins, avant la conception, car il y a un risque théorique de tératogénicité associé chez les hommes souhaitant donner naissance à des enfants.

D'après les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH)* de 2015 sur la contraception intra-utérine (4), pour les femmes prenant un traitement par immunosuppresseurs ou pour les femmes immunodéprimées :

Aucun élément n'a pu être identifié étayant le risque d'infection concernant la contraception intra-utérine chez les femmes immunodéprimées en raison d'un traitement qui affecte le système immunitaire (24). Toute modification inflammatoire de l'endomètre du fait du dispositif intra-utérin au cuivre peut être éventuellement atténuée par les médicaments immunosuppresseurs. En théorie, cela peut réduire l'efficacité du DIU au cuivre.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens ne réduit pas l'efficacité du DIU au cuivre. Aucun élément n'a pu être identifié pour étayer une réduction de l'efficacité du DIU au cuivre par les traitements immunosuppresseurs.

Une petite étude rétrospective de cas (25) a examiné l'utilisation du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg chez des femmes transplantées rénales et n'a trouvé aucun cas documenté d'infection pelvienne. Des données provenant d'études prospectives suggèrent que les pourcentages d'infections pelviennes chez des patientes VIH positives utilisant le DIU au cuivre et chez les femmes VIH négatives utilisant le DIU au cuivre sont comparables (24).

Les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2015 sur la contraception intra-utérine « *Intrauterine contraception* » (4) :

Sur le dispositif intra-utérin

Efficacité : les femmes doivent être informées du pourcentage d'échec très faible associé à l'utilisation du dispositif intra-utérin.

La méthode contraceptive la plus efficace pour les dispositifs intra-utérins est le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et le dispositif intra-utérin au cuivre avec 380 mm² au moins.

Le pourcentage de perforation intra-utérine avec les dispositifs intra-utérins est de 2/1 000 environ et est six fois plus fréquent pour les femmes allaitantes.

Le retour de fertilité après un arrêt de l'utilisation d'un dispositif intra-utérin est en général similaire aux contraceptifs oraux et aux méthodes barrières.

Pour les femmes ayant une maladie cardiaque, la décision d'utiliser un dispositif intra-utérin doit impliquer le cardiologue.

Le dispositif intra-utérin doit être mis en place dans un hôpital si la survenue d'une réaction vagale constitue un risque particulièrement élevé (par exemple : une femme ayant une tachycardie ou une bradycardie préexistante).

Les recommandations du *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2010, sur les soins après transplantation rénale « *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients* » (14), indiquent de :

- conseiller les femmes ayant été transplantées d'un rein en âge de procréer et leurs partenaires, sur la fertilité et sur la possibilité d'une grossesse dès que possible après la transplantation (recommandation non gradée) ;
- inclure, pour les personnes transplantées d'un rein en âge de procréer :
 - une discussion sur l'activité sexuelle,
 - des conseils à propos de la contraception et d'une pratique sexuelle sans risques (recommandation non gradée).

1.1.4 Recommandations traitant de la contraception dans le cas d'une greffe de foie

Les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 2016 sur la greffe de foie « *Liver transplantation* » (12) précisent que les patientes en âge de procréer ayant eu une greffe de foie doivent toujours être informées de la possibilité d'une grossesse et de la nécessité d'utiliser un mode de contraception (grade III). Ainsi :

- les grossesses doivent être évitées durant les 12 premiers mois qui suivent la transplantation (grade II-3), bien que certains centres recommandent 24 mois ;
- l'immunosuppression doit être maintenue pendant la grossesse. Les corticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine et l'azathioprine n'ont pas été rapportés comme étant tératogènes (grade II-3) ;
- le mycophénolate mofétil et l'azathioprine ne sont pas habituellement recommandés pendant la grossesse (grade II-3) ;
- les inhibiteurs de mTOR peuvent affecter la spermatogenèse chez les patients transplantés (grade II-2).

Quand les patientes recevant une greffe de foie sont en âge de procréer, elles doivent être conseillées sur la possibilité d'une grossesse et de la nécessité d'utiliser un mode de contraception. Les méthodes contraceptives de barrière semblent être l'option la plus sûre pour ces patientes après une greffe de foie.

Les recommandations conjointes de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et de l'American Society of Transplantation (AST) de 2013 pour les adolescents, sur le suivi à long terme après transplantation du foie « *Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation* » (15), citent :

- l'éducation de santé sexuelle incluant des conseils sur les méthodes de barrière de contraception doit être soulignée ;
- des conseils appropriés à propos de la contraception et du temps à respecter pour une future grossesse et l'immunosuppression durant la grossesse doivent être donnés aux patientes ;
- toutes les adolescentes doivent recevoir des conseils sur la fertilité, la contraception, sur une immunosuppression sûre durant la grossesse, et elles doivent éviter le mycophénolate (grade 2B).

Les recommandations conjointes de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et de l'American Society of Transplantation (AST) de 2012 pour les patients adultes sur le suivi à long terme d'une transplantation du foie réussie « *Long-term management of the successful adult liver transplant* » (16).

Pour les femmes en âge de procréer ayant une transplantation, les conseils et les informations qu'elles doivent recevoir sur la contraception, et les risques et les conséquences d'une grossesse, doivent débiter dans la période qui précède la transplantation et doivent être renforcés après la transplantation (grade 1, niveau A).

La contraception doit démarrer avant la reprise de l'activité sexuelle, quoiqu'aucune forme particulière de contraception ne puisse être recommandée plus qu'une autre (grade 2, niveau B).

1.1.5 Recommandations traitant de la contraception dans le cas d'une greffe de cœur

Selon les recommandations de la Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) de 2014 sur les choix contraceptifs des femmes avec maladies du cœur « *Contraceptive choices for women with cardiac disease* » (3) :

Transplantation du cœur

En règle générale, la grossesse doit être évitée durant la première année qui suit une greffe d'organe solide. Les décisions contraceptives pour les femmes ayant eu une transplantation cardiaque doivent prendre en compte les interactions avec les traitements immunosuppresseurs et toute complication cardiaque résiduelle.

Les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2010 sur les critères médicaux d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs « *US medical eligibility criteria for contraceptive use* » (9) ont déterminé l'utilisation d'un contraceptif par rapport à leur risque/bénéfice pour les femmes qui ont subi une transplantation :

- si la transplantation est sans complication, alors les bénéfices d'utiliser toutes les méthodes contraceptives l'emportent généralement sur les risques théoriques ou démontrés (catégorie égale à 2) ;
- pour les patientes ayant des complications après une transplantation :
 - la contraception hormonale combinée la catégorie est égale à 4 (c'est-à-dire que la maladie représente un risque inacceptable de risque de santé),
 - la mise en place d'une méthode intra-utérine correspond à une catégorie de rapport bénéfice/risque 3 (c'est-à-dire une maladie où le risque théorique ou prouvé généralement l'emporte sur les avantages de l'utilisation de la méthode),
 - en présence de complications de greffe, toutes les autres méthodes correspondent à la catégorie 2, telles que le maintien d'une contraception intra-utérine.

Les données probantes sont manquantes sur le risque d'infection lié à l'utilisation de méthodes de contraception intra-utérines pour les femmes ayant eu une greffe. Les données probantes sur

l'utilisation d'un dispositif intra-utérin extrapolées de l'utilisation du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel dans la population infectée par le virus VIH sont rassurantes.

Pour les dispositifs intra-utérins

Toutes les femmes devraient se voir offrir un dépistage et un traitement des maladies infectieuses sexuelles avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin. Les antibiotiques prophylactiques utilisés en routine ne sont pas nécessaires lors de l'insertion ou lors du retrait des dispositifs intra-utérins chez les femmes qui ont un risque augmenté d'avoir une endocardite infectieuse.

Des réactions vasovagales peuvent survenir, résultant d'une stimulation cervicale durant l'insertion ou le retrait d'un dispositif intra-utérin.

Pour les contraceptifs contenant seulement un progestatif

Il existe des données limitées pour lesquelles tirer des conclusions à propos de l'association entre les thromboembolismes veineux et l'utilisation de contraceptif contenant seulement un progestatif : le lien de causalité n'a pas été démontré.

Les recommandations de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* de 2010 sur les soins après greffe cardiaque « *Care of heart transplant recipients* » (17) citent :

L'évaluation des risques et des bénéfices de la contraception hormonale combinée doit prendre en compte les risques pour la patiente d'une grossesse non désirée et les conséquences possibles d'une grossesse pour la mère et l'enfant.

Pour les patients adultes, l'option d'une stérilisation personnelle ou du partenaire peut être envisagée. Pour les patientes adolescentes, la méthode la plus efficace de contrôle des naissances est probablement la contraception hormonale. Cependant, il est important d'envisager les effets secondaires des méthodes hormonales.

La contraception hormonale associant un œstrogène et un progestatif peut être donnée oralement, ou prescrite sous forme d'un patch hebdomadaire ou sous forme d'un anneau hormonal vaginal contraceptif. La contraception hormonale contenant seulement un progestatif peut être donnée oralement ou par injection.

L'acétate de médroxyprogestérone prescrit en intramusculaire tous les 3 mois est extrêmement efficace pour prévenir une grossesse. L'acétate de médroxyprogestérone peut entraîner des saignements irréguliers et une prise de poids dans la période initiale de sa prescription et peut être à l'origine d'une diminution de la densité osseuse.

Les dispositifs intra-utérins sont en général évités chez les patientes ayant subi une transplantation cardiaque en raison du risque d'infection, bien qu'aucune étude prospective n'ait été effectuée sur ce sujet.

Les méthodes de barrière contraceptive protègent contre les grossesses non désirées et les maladies sexuellement transmises, et sont dépourvues de risque pour les patientes ayant eu une transplantation cardiaque.

Les recommandations de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* de 2010 sur les soins après greffe cardiaque « *Care of heart transplant recipients* » (17) sont :

- pour une femme transplantée cardiaque, les facteurs de risques suivants doivent être contrôlés avant de prescrire une contraception hormonale combinée :
 - ▶ un état d'hypercoagulabilité (un antécédent personnel ou familial important),
 - ▶ un événement thromboembolique (grade C) ;
- la contraception hormonale combinée ne doit pas être prescrite chez les femmes greffées qui ont :
 - ▶ une hypertension,
 - ▶ une vasculopathie du greffon,

- un cancer sensible à l'œstrogène ou actif,
- une maladie du foie active (grade C) ;
- la contraception hormonale combinée inhibe la voie du CYP-3A4. Les concentrations dans le sang des immunosuppresseurs doivent être monitorées avec précaution lorsque l'on démarre ces médicaments chez une patiente greffée cardiaque (grade C) ;
- les méthodes contraceptives de barrière ne procurent pas une protection adéquate contre une grossesse et doivent être utilisées en complément d'une autre méthode contraceptive chez les femmes transplantées du cœur. Elles doivent être recommandées pour les adolescentes sexuellement actives en raison du risque d'infection sexuellement transmissible (grade B) ;
- l'acétate de médroxyprogestérone a été associé à une diminution de la densité osseuse. Il n'est pas recommandé en routine pour les patientes transplantées du cœur (grade C) ;
- les dispositifs intra-utérins ne sont pas recommandés, en général, pour les patientes ayant eu une transplantation cardiaque :
 - en particulier chez les patientes nullipares, en raison du risque augmenté lors de l'expulsion chez ces patientes,
 - en raison des inquiétudes portant sur l'augmentation des risques d'une infection inflammatoire pelvienne et d'une infertilité.

1.1.6 Publications traitant de la contraception dans le cas d'une greffe de poumon

Selon la revue de Vos *et al.* de 2014 (26), les patientes recevant une transplantation de poumon comparées aux autres patientes recevant une greffe d'organe solide présentent un risque plus élevé de complications lors d'une grossesse et une augmentation à long terme de la morbidité, et de la mortalité :

- hypertension ;
- pré-éclampsie ;
- augmentation du taux d'accouchement prématuré ;
- faible poids de l'enfant à la naissance ;
- perte de greffon en période de *post-partum*.

La patiente et son partenaire doivent être informés sur les modes de contraception et la période nécessaire de préconception à respecter lors de l'évaluation réalisée pour la pré-transplantation. Les femmes transplantées d'un poumon doivent être informées d'attendre 1 ou 2 années après la transplantation avant d'envisager une conception.

La contraception adéquate, individualisée de la patiente doit être débutée au minimum avant que la patiente ait quitté l'hôpital après la transplantation. Cette contraception est nécessaire jusqu'à la planification de la grossesse.

Les auteurs citent :

- les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (9) sur les contraceptions hormonales combinées pour les transplantations d'organes solides ;
- l'article de Lara *et al.* de 2012 (27) qui traite notamment de la contraception chez les patientes atteintes de pathologies respiratoires rares.

Tableau 17. Avantages et désavantages des moyens de contraception d'après Vos *et al.*, 2014 (26)

Méthodes contraceptives	Avantages	Désavantages	Catégorie CDC Greffes non compliquées	Catégorie CDC Greffes compliquées
Méthodes contraceptives barrières (préservatifs,	Aucune interaction avec les médicaments	Moins efficace	1	1

Méthodes contraceptives	Avantages	Désavantages	Catégorie CDC Greffes non compliquées	Catégorie CDC Greffes compliquées
capots cervicaux/diaphragmes)				
Contraception orale combinée	Régulation menstruelle Diminution des anémies	Contre-indications spécifiques (exemple : thrombose veineuse profonde) Métabolisation du premier passage hépatique Absorption gastro-intestinale variable	2	4
Patch contraceptif hormonal	Pas de métabolisation du premier passage hépatique	Contre-indications spécifiques (par exemple : thrombose veineuse profonde)	2	4
Anneau vaginal hormonal	Pas de métabolisation du premier passage hépatique	Contre-indications spécifiques (par exemple : thrombose veineuse profonde)	2	4
Progestatif seul en pilule	Aucun des effets secondaires des œstrogènes	Moins efficace Métabolisation du premier passage hépatique Irrégularités menstruelles	2	2
Acétate de médroxyprogestérone	Très efficace	Diminution de la densité osseuse Irrégularités menstruelles Ovulation retardée après l'arrêt	2	2
Implant au progestatif	Très efficace Longue durée d'action	Irrégularités menstruelles	2	2
Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre (DIU-Cu)	Très efficace Longue durée d'action	Règles abondantes Prudence avec les infections	Mise en place : 2 Maintien du DIU : 2	Mise en place : 3 Maintien du DIU : 2
Dispositifs intra-utérins contenant du lévonorgestrel	Très efficace Longue durée d'action	Règles abondantes Prudence avec les infections	Mise en place : 2 Maintien du DIU : 2	Mise en place : 3 Maintien du DIU : 2
Contraception d'urgence	Méthode efficace d'urgence	Ne constitue pas une méthode à utiliser au long cours	1	1

Pour les femmes avec une transplantation d'organe solide non compliquée, les méthodes hormonales combinées, la pilule progestative seule, l'acétate de médroxyprogestérone, les implants sous-cutanés, les dispositifs intra-utérins contenant du lévonorgestrel et du cuivre sont classés en catégorie 2 par les CDC.

Les transplantations d'organes solides compliquées sont définies par un échec (aigu ou chronique), un rejet ou une vasculopathie suite à une allogreffe cardiaque. Pour ces transplantations d'organes solides compliquées, les seules différences avec les greffes non compliquées concernent :

- les méthodes hormonales combinées qui sont de de catégorie 4 ;
- la mise en place des DIU qui est de catégorie 3, le maintien du DIU restant en catégorie 2.

Bien que la stérilisation puisse être envisagée comme une option de contraception, il se peut que cette méthode ne soit pas souhaitée par les patientes receveuses d'un organe solide qui envisagent la possibilité d'une future grossesse.

La pilule de contraception d'urgence est de catégorie 1 pour les patientes greffées d'un organe solide. Il n'y a aucune restriction pour son utilisation et elle peut être alors prescrite en avance.

Pour les transplantations du cœur et du poumon, les méthodes hormonales combinées sont spécifiquement contre-indiquées pour les femmes ayant une vasculopathie cardiaque de l'allogreffe ou une maladie active du foie.

Les patientes transplantées d'un poumon ont généralement une augmentation du risque de thrombose. En conséquence, les pilules contraceptives orales doivent être utilisées avec prudence dans cette population.

Les interactions entre les contraceptifs hormonaux combinés ou le progestatif seul en pilule et les immunosuppresseurs nécessitent une attention spécifique et un suivi régulier :

- des fonctions hépatiques et rénales ;
- des inhibiteurs de la calcineurine.

Pour les DIU, un antibiotique prophylactique doit être utilisé au moment de l'insertion pour réduire le risque d'infection.

Un article de Thakrar *et al.* de 2014 (28) indique, pour les patientes greffées d'un poumon, que :

- la grossesse doit se dérouler au minimum 2 ans après la transplantation ;
- une contraception est nécessaire jusqu'à la planification.

Une série de cas de Bader *et al.* de 2014 (29) indique que les grossesses après une greffe de poumon sont rares et peuvent constituer un risque élevé pour la femme et son fœtus. Les pré-éclampsies se développent chez 25 % des femmes ayant reçu une greffe du poumon, entraînant souvent un accouchement prématuré et un faible poids de naissance.

Le *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) a rapporté que 21 % des femmes ayant une transplantation du poumon, étudiées dans une cohorte de femmes enceintes, ont subi une perte du greffon dans les deux premières années après la grossesse. Ce groupe de patientes est donc considéré à haut risque comparé aux autres patientes greffées d'un organe solide. La grossesse est souvent déconseillée chez ces patientes.

Bader *et al.* ont étudié une série de cas de huit femmes ayant eu une transplantation du poumon qui ont utilisé une contraception hormonale combinée d'une durée médiane de 39,5 mois [16 à 70]. Aucune des patientes n'a eu de rejet ou de dysfonction du greffon. Aucun cas de grossesse n'a été rapporté.

1.1.7 Revues de la littérature et avis d'auteurs traitant de la contraception après greffes

Pour répondre à la question posée, les revues de la littérature et les avis d'auteurs suivants ont été sélectionnés :

- revue de Cimino et Snyder de 2016 (30) ;
- revue de Rao *et al.* de 2016 (31) ;
- revue de Yousif *et al.* de 2016 (32) ;
- revue de Durst et Rampersad de 2015 (33) ;
- revue de Krajewski et Sucato de 2014 (34) ;
- revue de Josephson et McKay de 2013 (35) ;
- revue de Krajewski *et al.* de 2013 (36) ;
- revue de Patel et Schreiber de 2013 (37) ;
- revue de Ramirez et Doria de 2014 (38) ;
- revue de Deshpande *et al.* de 2013 (39) ;
- étude de Paternoster *et al.* de 2010 (40) ;
- revue de Jacobson et Aikins Murphy de 2011 (41) ;
- revue de Paulen *et al.* de 2010 (18) ;
- revue de Hasley et Arnold de 2010 (42) ;
- revue de Surti *et al.* de 2008 (43).

Pour répondre à la question posée, ont été sélectionnés également :

- le chapitre « Gynécologie et maladies chroniques » de Maud Bidet *et al.* de 2011 (44) issu du livre *Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente* ;
- une enquête de Xu *et al.* de 2011 (45) ;
- un article de Watnick de 2007 (46).

► Revues traitant de plusieurs types de greffes d'organes

La revue de la littérature de Cimino et Snyder de 2016 (30) indique que l'utilisation d'un dispositif intra-utérin :

- évite les interactions avec les médicaments ;
- n'augmente pas le risque d'infection ;
- n'affecte pas les thérapies immunosuppressives typiques.

Pour ces raisons, les médecins doivent encourager les femmes transplantées à envisager fortement les dispositifs intra-utérins comme méthode de contraception.

Les critères médicaux d'éligibilité des méthodes de contraception par les *Centers for Disease Control and Prevention* en 2010 (9) comprennent des recommandations spécifiques sur les méthodes de contraception durant les deux premières années qui suivent la transplantation d'un organe solide.

Cette revue présente une comparaison des méthodes contraceptives spécifiques pour les patientes transplantées ; se reporter au tableau ci-dessous.

Tableau 18. Comparaison des contraceptifs pour les femmes transplantées, d'après Cimino et Snyder, 2016 (30)

Contraception	Avantages	Désavantages
Contraceptifs combinés oraux	Largement disponible et abordable	Le pourcentage d'échec lors d'une utilisation normale est de 8 %. Les contraceptifs contenant les œstrogènes peuvent augmenter les niveaux

Contraception	Avantages	Désavantages
		sanguins de : - corticostéroïdes ; - cyclosporine ; - tacrolimus et sirolimus.
Dispositifs intra-utérins	Pas d'augmentation du risque d'infection Pas de modification sur l'efficacité des immunosuppresseurs pour les patientes Absence d'interactions avec les médicaments Ne contiennent pas d'œstrogènes	
Contraception hormonale combinée patch et anneau intravaginal	Évite l'effet de premier passage hépatique Peut diminuer le risque d'interactions des médicaments avec l'œstrogène L'anneau intravaginal donne une faible dose totale d'œstrogène	Présence de complications liées à l'œstrogène contenu dans les contraceptifs. Augmentation des niveaux d'œstrogène circulant avec le patch.
Médroxyprogestérone	Ne contient pas d'œstrogène	La <i>Food and Drug Administration</i> , aux États-Unis, a publié une mise en garde encadrée associée à la propension d'une diminution de la densité osseuse minérale.
Les implants sous-cutanés	De faibles effets sur la densité osseuse comparée à la médroxyprogestérone Ne contient pas d'œstrogène	

La revue de la littérature de Rao *et al.* de 2016 (31) indique :

Bien que la plupart des méthodes contraceptives soient considérées comme sûres d'utilisation pour les patientes transplantées, les méthodes de contraception de longue durée d'action, telles que les dispositifs intra-utérins et les implants aux progestatifs, sont les méthodes les plus efficaces et restent réversibles avec un bénéfice non contraceptif supplémentaire.

En raison des grossesses non voulues pour les femmes transplantées qui représentent un risque important, il est nécessaire de :

- répéter les conseils concernant les options contraceptives ;
- planifier les futures grossesses avant la transplantation ;
- continuer à donner des conseils sur la contraception durant toutes les années où les femmes peuvent avoir des enfants.

Bien que la plupart des méthodes de contraception soient considérées comme sûres pour leur utilisation chez les patientes transplantées, les contraceptions à action prolongée, telles que les dispositifs intra-utérins et les implants de progestatifs, sont les méthodes les plus efficaces et restent réversibles avec des bénéfices supplémentaires non contraceptifs.

La revue de Yousif *et al.* de 2016 (32)

Cette revue cite les critères médicaux d'éligibilité des méthodes de contraception des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (9) qui ont rédigé des recommandations sur les différentes méthodes de contraception, y compris pour les transplantations d'organes solides.

Les contraceptifs combinés hormonaux sont classés en catégorie 4 pour les transplantations compliquées.

Les contraceptifs combinés hormonaux sont principalement métabolisés par le système cytochrome P450 3A4. Il est nécessaire de prêter une attention particulière aux interactions des

médicaments avec les inhibiteurs de la calcineurine chez les femmes ayant eu une transplantation de reins.

Dans les situations suivantes, les patientes doivent être informées de ne pas utiliser des contraceptifs hormonaux combinés, car ils peuvent aggraver leurs maladies, à savoir pour les patientes qui ont :

- un antécédent d'infarctus du myocarde, un AVC, une thrombose des veines profondes, une migraine ;
- une hypertension non contrôlée ;
- une maladie hépatique active ou un adénome hépatique.

L'acétate de médroxyprogestérone-retard est une méthode contraceptive efficace et sûre.

L'inquiétude concernant la diminution de la densité osseuse peut être supprimée car cette diminution de la densité osseuse se normalise lors de l'arrêt du contraceptif. Le problème majeur de l'acétate de médroxyprogestérone retard porte sur le risque thromboembolique.

L'acétate de médroxyprogestérone-retard a l'avantage de ne pas avoir d'interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs des patientes transplantées. Il constitue un bon choix, selon l'auteur, tant que les patientes sont motivées et adhèrent au calendrier des injections. Le métabolisme de l'acétate de médroxyprogestérone passant à travers le foie, ce produit n'est pas recommandé pour les patientes ayant une maladie active du foie.

L'implant à l'étonogestrel comporte un profil de bénéfice/risque similaire à l'acétate de médroxyprogestérone-retard. L'implant à l'étonogestrel a été à l'origine de quelques cas de diminution de la densité minérale osseuse. Ce problème, lié à un effet des stéroïdes sur l'os, est également rencontré après une transplantation.

Le risque lié à l'utilisation du patch contraceptif en sous-cutané est identique à celui observé avec la contraception hormonale combinée.

Pour les transplantations compliquées, les dispositifs intra-utérins sont classés en catégorie 2, en comparaison avec les contraceptifs oraux hormonaux combinés qui sont classés en catégorie 4.

Les données publiées suggèrent que les femmes immunodéprimées n'ont pas un grand risque de développer des infections pelviennes. Cependant, des études indiquent que le risque d'infection est augmenté significativement immédiatement après l'insertion du dispositif intra-utérin chez les patientes immunodéprimées. Une étude prospective sur 649 patientes n'a pas montré d'augmentation des complications dans leur globalité pour les femmes en ce qui concerne leur statut immunitaire (47). Une étude randomisée plus récente, en 2000, avec 599 participantes, n'a pas montré de différence en termes de morbidité infectieuse (48).

L'avantage d'utiliser un dispositif intra-utérin est que l'effet est réversible après l'avoir retiré, et que l'interaction médicamenteuse avec les immunosuppresseurs ne constitue pas un problème.

Des grossesses ectopiques antérieures et un antécédent d'inflammation pelvienne constituent une contre-indication à l'utilisation de dispositifs intra-utérins. Théoriquement, les médicaments immunosuppresseurs post-transplantation peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs intra-utérins, en raison peut-être d'une modification de la réponse aux leucocytes. Il n'y a pas de données disponibles de niveau de preuve solide pour suggérer que la tolérance et l'efficacité des dispositifs intra-utérins puissent être compromises chez les patientes transplantées.

L'anneau vaginal minimise les événements indésirables liés à l'éthinylestradiol. Les niveaux sériques d'éthinylestradiol des patientes ont montré l'avantage de variations plus faibles avec l'anneau vaginal qu'avec le patch contraceptif combiné hormonal.

Les méthodes de barrière (préservatifs spermicides, diaphragme, cape cervical, éponges) sont des méthodes contraceptives moins efficaces pour les patientes transplantées en raison de :

- un pourcentage d'échec relativement important (indice de Pearl de 0,4 à 1,6) ;

- la difficulté d'avoir une compliance correcte.

Toutes ces méthodes de barrière peuvent être utilisées en post-transplantation, mais il est préférable de les associer à une autre méthode de contrôle de naissance afin de réduire leur potentiel d'échec.

La revue de Durst et Rampersad de 2015 (33)

Les auteurs citent l'Organisation mondiale de la santé qui a ajouté la transplantation d'un organe solide dans ses critères de recevabilité pour l'utilisation de contraceptifs en 2009 (49).

Ce document catégorise les contraceptions utilisées pour les femmes en quatre classifications :

- catégorie 1 (pas de restriction) ;
- catégorie 2 (l'avantage de la méthode contraceptive l'emporte généralement sur les risques) ;
- catégorie 3 (le risque l'emporte généralement sur certaines méthodes contraceptives) ;
- catégorie 4 (l'utilisation de la méthode contraceptive représente un risque inacceptable).

La plupart des méthodes contraceptives pour une utilisation continue chez les femmes après la transplantation sont classées en tant que catégorie 2. Cependant, les contraceptifs hormonaux combinés sont considérés de catégorie 4 pour les femmes ayant une vasculopathie cardiaque, un syndrome de *Budd-Chiari*, un échec ou un rejet de greffe.

Les problèmes initiaux ont été soulevés en ce qui concerne l'utilisation des dispositifs intra-utérins chez les femmes après transplantation par Zerner *et al.* en 1981 (20), qui identifièrent deux grossesses chez des femmes utilisant un DIU au cuivre combiné à la prednisone et à une immunosuppression par azathioprine.

Un autre risque théorique pour l'utilisation des dispositifs intra-utérins inclut la possibilité d'un risque d'infection étant donné l'état chronique d'immunosuppression. Des publications plus récentes chez les femmes ayant été transplantées n'ont pas démontré d'augmentation d'échec de contraception ou d'augmentation de complications infectieuses : Paulen *et al.* en 2010 (18). Une étude rétrospective de Ramhendar et Byrne en 2012 sur 11 femmes en Irlande utilisant le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel après une transplantation rénale n'a rapporté aucune grossesse ni aucune infection (25).

La contraception hormonale par l'anneau vaginal a été étudiée chez des patientes transplantées du rein et du foie et a été rapportée comme étant une contraception efficace et qui augmente la régularité des cycles (40).

Pietrzak et ses collègues ont évalué les pilules faiblement dosées en (20-35 µg d'éthinylestradiol) et les patchs transdermiques contraceptifs chez les femmes ayant eu une transplantation de reins, et n'ont rapporté aucune grossesse. L'utilisation d'un contraceptif a été stoppée chez une patiente en raison d'une thrombophlébite (50).

Une revue rétrospective sur des pilules contraceptives à faible dose (20 µg éthinylestradiol) chez des femmes ayant eu une transplantation du foie n'a entraîné :

- aucune grossesse ;
- aucune modification de :
 - l'hypertension,
 - l'indice de masse corporelle,
 - une preuve de rejet de greffe (51).

Comme les études ont montré une efficacité importante des dispositifs intra-utérins et de la contraception hormonale chez les femmes après transplantation, les femmes doivent être encouragées à utiliser les formes les plus efficaces de contraception afin de planifier une grossesse quand la fonction de la greffe et ses comorbidités sont optimisées.

La revue de Krajewski et Sucato de 2014 (34)

Les avantages et risques de différents modes de contraception, d'après Krajewski et Sucato en 2014, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19. Avantages et risques et des moyens de contraception, d'après Krajewski et Sucato, 2014 (34)

Méthodes	Échecs pourcentage	Catégories de risque des CDC, 2010 (9) pour la transplantation d'organe solide		Effets sur les menstruations	Données de tolérance à prendre en considération pour la méthode contraceptive
		Greffes Non compliquées	Greffes compliquées		
		Greffes Non compliquées	Greffes compliquées		
Stérilisation	0,5 %	N/a	N/a	Aucun	Nombreux antécédent de chirurgies abdominales
DIU cuivre	0,8 %	2	3	Aucun, très peu, ou très important	Inflammation pelvienne active
DIU Lévonorgestrel	0,2 %	2	3	Amélioré	Inflammation pelvienne active
Implant contraceptif étonogestrel	0,05 %	2	2	Imprévisible	
Contraception hormonale combinée œstrogène plus progestatif (pilule, patch et anneau)	9 %	2	4	Aucun	Tabac, migraine avec aura, hypercoagulabilité, effet de premier passage hépatique, lupus, AVC, thrombose veineuse profonde et superficielle, néphropathie diabétique, mutations thrombogéniques, médicaments traitement antiépileptique, maladies vasculaires
Progestatif seul pilule	9 %	2	2	Améliorée	Effet de premier passage hépatique, antiépileptique
Progestatif injectable : acétate de médroxyprogestérone (DMPA)	6 %	2	2	Améliorée	Ostéodystrophie rénale, ostéoporose préexistante
Préservatifs	18 %	N/a	N/a	Aucun	Efficacité faible
Méthodes de connaissance de la période de fécondité (planification familiale naturelle)	24 %	N/a	N/a	Aucun	Efficacité faible
Le retrait	22 %	N/a	N/a	Aucun	Efficacité faible
Contraception d'urgence					
		Catégories de risque des CDC, 2010 (9) pour la transplantation d'organe solide		Effets sur les menstruations	Données de tolérance à prendre en considération pour la méthode contraceptive
		Greffes non compliquées	Greffes compliquées		

Méthodes	Échecs pourcentage	Catégories de risque des CDC, 2010 (9) pour la transplantation d'organe solide		Effets sur les menstruations	Données de tolérance à prendre en considération pour la méthode contraceptive
		2	3		
DIU au cuivre	-	2	3	Aucun/léger Très important	Inflammation pelvienne active, anémie
Acétate Ulipristal	-	1	1	Irrégulier	Aucune contre-indication pour une seule dose du traitement
Contraceptif d'urgence au lévonorgestrel	-	1	1	Irrégulier	Aucune contre-indication pour une seule dose du traitement

Les méthodes de contraception à base de progestatif seul peuvent être utilisées en présence de nombreuses affections sous-jacentes à une transplantation d'organe qui contre-indiquent totalement ou partiellement les méthodes contraceptives à base d'œstrogène (pilule, anneau, ou patch) telles que les thromboses de veines profondes, l'hypertension ou une néphropathie diabétique.

Une méta-analyse de huit études a conclu que la contraception des progestatifs n'était pas associée à une augmentation des thromboses de veines profondes en comparaison des non-utilisatrices d'une contraception hormonale (52).

Les méthodes de contraception de longue durée d'action comprennent les dispositifs intra-utérins et les implants sous-cutanés au progestatif.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel contient un progestatif qui est confiné à l'utérus, avec une absorption systémique du médicament minimale. Le dispositif intra-utérin au cuivre ne contient pas d'hormone. Les dispositifs intra-utérins procurent une contraception très efficace pour les patientes qui présentent une contre-indication ou un événement secondaire par rapport à des hormones à passage systémique.

Dans le passé, des problèmes sur le risque d'infection et des échecs de la méthode de contraception des DIU ont rendu certains praticiens peu disposés à recommander les dispositifs intra-utérins pour les patientes transplantées. Actuellement, ces patientes sont maintenant considérées comme des candidates appropriées pour l'utilisation de dispositifs intra-utérins par les experts en transplantation des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (9) et par le programme de l'évaluation et de la stratégie de l'atténuation des risques liés au mycophénolate (53, 54).

La littérature moderne a décrit plus de 200 patientes transplantées d'organes solides utilisant un dispositif utérin. Il y a eu seulement deux cas rapportés d'échecs, en 1981 (20), et aucun cas rapporté d'infection.

Les mécanismes supplémentaires médiés par les dispositifs intra-utérins (dont l'immunité humorale altérée au niveau de l'endomètre) ne sont pas théoriquement affectés par l'immunosuppression moderne lors de la transplantation. Cette immunosuppression de la transplantation est principalement médiée par les cellules T. Il a été démontré dans la population générale que les dispositifs intra-utérins ne sont pas associés à une augmentation du risque de maladie inflammatoire pelvienne ou à un risque d'infertilité tubaire. Des études similaires ont été conduites sur des patientes infectées par le VIH. Leurs données montrent que les dispositifs intra-utérins n'augmentent pas le risque d'infection pelvienne dans une population immunodéprimée.

Les implants progestatifs sous-cutanés

Selon les auteurs, les implants progestatifs sous-cutanés constituent la méthode la plus efficace de contraception. Ils contiennent un progestatif (soit du lévonorgestrel, soit de l'étonogestrel). Ils n'augmentent pas le risque thromboembolique pour une femme. Selon les données disponibles publiées à ce jour, il est raisonnable de mettre en balance les preuves d'efficacité et de tolérance parmi la population générale avec le risque théorique encore peu étudié parmi les patientes prenant des médicaments interférant avec le CYP450.

Les méthodes de contraception hormonales combinées contiennent de l'œstrogène et un progestatif et incluent la pilule, le patch et l'anneau. Ces méthodes de contraception hormonales combinées ont été décrites à partir de petites séries de patientes transplantées, mais aucune étude n'a eu la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces méthodes contraceptives.

Les études synthétisées par les auteurs sont présentées ci-dessous.

Tableau 20. Études sur les méthodes de contraception hormonales combinées, d'après Krajewski et Sucato, 2014 (34)

Étude	Méthode	Résultats
Pietrzak <i>et al.</i> , 2006 (23)	Série de 26 patientes transplantées d'un rein utilisant une contraception hormonale combinée	Aucune grossesse observée. Un effet bénéfique non contraceptif observé (exemple : augmentation de l'hématocrite après 18 mois d'utilisation). Plusieurs femmes dans cette série ont nécessité un ajustement de leurs traitements antihypertenseurs. Un cas d'une aggravation de la fonction hépatique est apparu chez une patiente dont l'état était préalablement stable.
Pietrzak <i>et al.</i> , 2007 (50)	Étude de dix patientes transplantées d'un rein utilisant un patch sous-cutané	A montré des résultats favorables identiques à celle de 2006.
Jabiry-Zieniewicz <i>et al.</i> , 2007 (51)	Une étude rétrospective de 15 patientes transplantées d'un foie utilisant une contraception hormonale orale combinée	Aucun événement indésirable observé. Aucune modification de la fonction hépatique, du métabolisme du glucose, de la pression sanguine, de l'index de masse corporelle. Aucun rejet de la greffe n'est survenu.
Paternoster <i>et al.</i> , 2010 (40)	Une étude prospective d'un groupe de 27 femmes transplantées (17 d'un rein et dix du foie utilisant un anneau vaginal)	Aucun cas de rejet de greffe n'est survenu. Aucune nécessité de changer les traitements immunosuppresseurs ou aucun échec du mode contraception n'est survenu.

Pour les patientes ayant une fonction stable de leur greffe, les méthodes de contraception hormonales combinées constituent un choix raisonnable de contraception. Ces méthodes de contraception ont des effets secondaires significatifs :

- ont tendance à favoriser un contrôle des cycles menstruels ;
- sont associées à un risque lié aux œstrogènes ;
- sont associées à un pourcentage relatif d'échec lors de leur utilisation.

L'utilisation des pilules contenant seulement un progestatif n'a pas été décrite dans la population des patientes transplantées. Ces pilules progestatives sont à préférer pour les patientes pour

lesquelles l'utilisation d'œstrogènes représente un risque ou qui présentent un événement indésirable.

Une prise quotidienne stricte est obligatoire. On doit obtenir l'adhésion de la patiente transplantée au traitement. Comme pour les contraceptions hormonales combinées, le risque relatif du pourcentage d'échec lié à une utilisation habituelle est élevé et constitue un problème chez la patiente transplantée.

L'acétate de médroxyprogestérone injectable est une méthode contraceptive au progestatif seul et est administré toutes les 12 semaines. Ce contraceptif a reçu une mise en garde encadrée par la *Food and Drug Administration* à propos de ses effets sur le tissu osseux.

Son utilisation au long terme ne constitue pas un sujet réel de préoccupation chez les experts spécialisés dans la contraception, qui ont noté une réversibilité des modifications du tissu osseux chez les femmes en bonne santé.

Il n'existe pas de rapport publié sur l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable dans la population transplantée. Il existe une réelle inquiétude à propos de son effet sur l'os, qui peut ne pas être transitoire. Lorsque l'on envisage de conseiller à une patiente d'utiliser de l'acétate de médroxyprogestérone, les bénéfices prouvés de son efficacité et de l'amélioration des saignements doivent être mis en balance avec le risque important de la diminution de la densité minérale osseuse, en particulier pour les femmes dont l'âge est inférieur à 25 ans.

Les méthodes de barrière utilisées seules n'offrent pas une efficacité importante. Ce qui constitue un problème important pour les femmes ayant une maladie chronique ou prenant un médicament tératogénique. Les méthodes de barrière offrent une protection excellente contre les maladies sexuellement transmissibles. Les méthodes de barrière constituent un élément essentiel d'une protection double contraceptive en les associant à une autre méthode de contraception afin d'augmenter l'efficacité du mode de contraception.

La contraception d'urgence est destinée à être utilisée lorsqu'une première méthode contraceptive a échoué, ou si la contraception n'a pas été utilisée. Trois options sont disponibles :

- le progestatif au lévonorgestrel ;
- le progestatif acétate d'ulipristal ;
- le dispositif intra-utérin au cuivre.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* en 2010 (9) classent les deux méthodes pharmacologiques en catégorie 1 pour toutes les maladies car une seule administration de la dose est sans danger (55).

Le dispositif intra-utérin au cuivre en tant que contraceptif d'urgence agit par inhibition de la fécondation par une interférence avec la motilité et la fonction des spermatozoïdes.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* a recommandé les méthodes de longue durée d'action comme contraceptifs de première intention pour les adolescents en 2012 (56).

La revue de Josephson et McKay de 2013 (35) indique :

Pour les dispositifs intra-utérins

Les inquiétudes passées sur le risque d'infection et le manque d'efficacité des dispositifs intra-utérins sont apparues tout d'abord, il y a 30 ans, avec deux grossesses rapportées sur 23 patientes utilisant un dispositif intra-utérin en cuivre (20). Cette étude, datant de 30 ans, a mis en cause la question de l'efficacité chez les patients immunodéprimés. À la suite des nouveaux rapports suggérant que les dispositifs intra-utérins peuvent être d'utilisation sûre chez les femmes transplantées, ce problème d'efficacité ne doit plus s'appliquer aux dispositifs intra-utérins.

Les dispositifs intra-utérins hormonaux ont été évalués dans plusieurs études chez des patientes transplantées, et aucune grossesse n'a été rapportée (45, 57). Les problèmes liés au risque de maladie inflammatoire pelvienne n'ont pas été corroborés (25).

Pour les œstroprogestatifs combinés

Les contraceptifs combinés oraux (associant progestatif et œstrogène) sont métabolisés dans le foie. Les niveaux des immunosuppresseurs peuvent être affectés par interaction avec le système du cytochrome P450 lorsque le médicament est métabolisé par le foie, ce qui conduit à une inquiétude à propos des contraceptifs combinés oraux (36).

Les composés œstrogènes des contraceptifs augmentent le risque d'hypertension et de thrombose veineuse. Un contraceptif contenant de l'œstrogène doit être évité chez toute patiente ayant :

- un antécédent de thrombose, d'hypertension, d'infarctus myocardique, d'AVC ;
- de migraine avec aura ;
- fumeuse ;
- et d'un âge supérieur à 35 ans.

En 2010, une série de cas a évalué, chez 19 patientes transplantées du rein, l'utilisation d'un anneau vaginal contraceptif. Aucune grossesse ni aucun rejet n'a été rapporté (40).

Les progestatifs

Une méthode contraceptive progestative, l'acétate de médroxyprogestérone-retard, est métabolisée par le foie et est contre-indiquée chez les patientes ayant une maladie active du foie. Dans la population transplantée, l'acétate médroxyprogestérone-retard a été associé à une perte osseuse réversible (36).

L'acétate médroxyprogestérone-retard et les implants sous-cutanés de progestatifs constituent des options raisonnables pour les femmes transplantées, mais l'acétate de médroxyprogestérone augmente le risque d'ostéoporose.

Les méthodes contenant un progestatif oral seul peuvent s'avérer moins efficaces que les méthodes combinées hormonales.

Les méthodes de barrière

Les méthodes de barrière sont moins efficaces.

Sur le choix de la contraception

Il est nécessaire de mener une réflexion soutenue lorsque l'on choisit, pour une patiente transplantée, une méthode de contraception appropriée.

L'approche optimale pour la contraception est d'utiliser la méthode qui procure la meilleure efficacité et entraîne le moindre risque. Si la patiente ne souhaite plus de grossesses, la stérilisation, pour elle ou son partenaire, peut être envisagée.

Si la patiente souhaite avoir une contraception réversible, les choix de contraception à lui proposer sont :

- les dispositifs intra-utérins qui contiennent soit du cuivre soit un progestatif ;
- des contraceptifs contenant seulement un progestatif (acétate médroxyprogestérone, implant, pilules) ;
- des contraceptifs combinés contenant des œstrogènes tels que les pilules contraceptives, les patchs et l'anneau vaginal.

Sur le mycophénolate

Prenant en compte les risques tératogènes du mycophénolate, il est recommandé qu'une contraception appropriée comprenne :

- un dispositif intra-utérin seul ;
- une ligature des trompes, une vasectomie du partenaire ;
- une association d'une méthode contraceptive hormonale et d'une méthode de barrière ;
- l'association de deux méthodes de barrière.

D'après la revue d'auteurs de Krajewski *et al.* de 2013 (36)

La revue reprend les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (9) qui incluent la transplantation d'organe solide.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* catégorisent en 2010, pour les femmes qui ont une transplantation non compliquée, chaque forme de contraception en classe 2 (les bénéfices d'utiliser la méthode de contraception l'emportent sur les risques).

On peut proposer aux femmes, ayant eu une transplantation d'organe solide, un éventail large d'options de contraceptions dépourvues de risque afin de répondre à leurs besoins individuels.

Les méthodes de barrières féminines et masculines préviennent la grossesse et les infections. Ces méthodes sont idéales pour une utilisation en association avec une autre méthode contraceptive, spécialement pour les femmes prenant des médicaments immunosuppresseurs tératogènes. Leur utilisation doit être recommandée pour la prévention des infections en association avec une deuxième méthode qui procure une protection fiable contre la grossesse.

Ces méthodes hormonales combinées incluent les pilules combinées orales contraceptives, les patchs, les anneaux, et contiennent une association d'œstrogène et de progestatifs. Les méthodes contraceptives hormonales combinées sont contre-indiquées chez les femmes transplantées ayant une vasculopathie cardiaque allogreffe ou une maladie active hépatique.

Comme pour tout médicament systémique, il existe un problème lié à l'interaction des médicaments avec le cytochrome P450 qui peut diminuer l'efficacité des médicaments immunosuppresseurs ou de la contraception hormonale. Quelle que soit la formulation des méthodes hormonales, les contre-indications liées aux œstrogènes sont associées à un risque de 8 % lors d'une utilisation normale de méthodes hormonales combinées. Les méthodes hormonales combinées sont moins idéales chez une femme ayant eu une transplantation.

Les méthodes contraceptives aux progestatifs seuls constituent une option efficace chez les femmes ayant une contre-indication aux œstrogènes. Ces méthodes incluent l'acétate de médroxyprogestérone-retard, la pilule progestative seule et l'implant sous-cutané à l'étonogestrel.

Les patientes ayant une transplantation des reins présentent spécifiquement un risque à long terme d'ostéoporose. Dans le cas des patientes transplantées, l'effet du médroxyprogestérone-retard sur la santé de l'os est davantage une préoccupation que pour la moyenne des femmes. Ce mode de contraception doit être utilisé avec précaution. L'utilisation d'un contraceptif en implant sous-cutané n'a pas été décrite chez les patientes transplantées, mais ce progestatif est identique aux autres méthodes.

Deux types de dispositifs intra-utérins sont disponibles : au cuivre et au lévonorgestrel, un progestatif. Ils ne nécessitent aucune motivation pour l'adhérence et, pour l'utilisation à long terme, ils sont efficaces. Historiquement, une étude en 1981 de Zerner *et al.* (20) à propos de deux cas décrits a conduit à penser que les médicaments immunosuppresseurs pouvaient rendre inactifs les dispositifs intra-utérins. Il y a deux niveaux de preuve pour réfuter cette allégation. Aucun échec à grande échelle des dispositifs intra-utérins n'a été rapporté dans la littérature moderne (45, 57), bien qu'aucune étude n'ait été conduite spécifiquement pour répondre à cette question.

Un deuxième niveau de preuve est suggéré par le fait que les macrophages jouent un rôle important dans la destruction des ovules et des spermatozoïdes. La fonction du macrophage est affectée au minimum par les immunosuppresseurs les plus couramment utilisés. Il n'existe pas de preuve biologique pour soutenir l'hypothèse d'une diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins chez les patientes transplantées.

Il existe une inquiétude ancienne sur l'association des dispositifs intra-utérins et une infection. Les études modernes ont révélé les profils de tolérance des dispositifs intra-utérins chez les patientes immunocompétentes et immunodéprimées. Les deux dispositifs intra-utérins modernes n'augmentent pas le risque d'infection pelvienne ou le risque lié à une infertilité tubaire (58). Ils

n'ont pas été étudiés dans la population transplantée d'une manière extensive. Les dispositifs intra-utérins ont été systématiquement étudiés dans la population des femmes ayant le virus d'immunodéficience humaine (24, 59).

En l'absence d'études comparables chez des patientes transplantées, les données mettant en évidence la sécurité de l'utilisation des dispositifs intra-utérins chez les femmes ayant le virus d'immunodéficience humaine sont rassurantes. Une étude récente a évalué, sur 11 femmes, durant 38 mois, les dispositifs intra-utérins et n'a rapporté ni infection pelvienne ni grossesse (25).

Les dispositifs intra-utérins modernes au lévonorgestrel constituent une opportunité, chez une femme avec un antécédent de transplantation, de lui procurer une méthode contraceptive très efficace, sans risque d'interaction systémique ou de risque d'infection.

Les *Centers for Disease Control and Prevention* ont confirmé qu'il existe un large échantillon de méthodes contraceptives disponibles à proposer aux patients dont le choix doit se fonder sur la préférence de la patiente et sur l'efficacité de la méthode contraceptive (9).

La contraception réversible de longue durée d'action est idéale pour une utilisation dans la population transplantée en raison d'une faible, voire d'une absence d'interaction médicamenteuse, et représente pour les patientes un risque minimum associé à une efficacité et à une réversibilité d'effet.

Les méthodes contraceptives réversibles de longue durée d'action incluent le dispositif intra-utérin et les implants sous-cutanés. Ces méthodes de longue durée d'action représentent un intérêt important pour les femmes ayant subi une transplantation.

Ces méthodes disposent d'une excellente efficacité, éliminent les erreurs d'utilisation, et, dans le cas des dispositifs intra-utérins, ont une absorption systémique extrêmement faible, voire aucune absorption de médicament. Les études récentes ont montré leur sécurité d'emploi chez les patientes immunocompétentes et immunodéprimées.

Les données des études sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21. Synthèse d'études évaluant des modes de contraception chez les patientes transplantées d'organe, d'après Krajewski *et al.*, 2013 (36)

Auteur, année Référence	Type d'études Populations de patients	Contraception évaluée Durée du suivi	Résultats
Pietrzak <i>et al.</i> , 2006 (23)	Étude prospective de 26 patientes transplantées d'un rein	Sur 18 mois de contraceptifs	Aucun changement significatif sur les enzymes du foie, le cholestérol, la créatinine, et le glucose. Aucune grossesse ou kystes ovariens n'ont été rapportés. L'hématocrite a été amélioré. Plusieurs femmes ont nécessité une modification de leurs traitements antihypertenseurs. Il y a eu un cas de thrombophlébite profonde et un cas d'aggravation de la fonction hépatique chez une patiente, 10 ans environ après la transplantation.
Jabiry-Zieniewicz <i>et al.</i> , 2007 (51)	Une étude rétrospective sur 15 patientes	L'utilisation de pilule contraceptive	Pas de changement de la fonction hépatique, du métabolisme du glucose, de la pression artérielle

Auteur, année Référence	Type d'études Populations de patients	Contraception évaluée Durée du suivi	Résultats
	transplantées d'un foie	combinée	ou de l'index de masse corporelle associé à la prise de pilule contraceptive orale combinée. Il n'y a eu aucun cas de rejet. Aucune patiente n'a arrêté la pilule contraceptive combinée pour des raisons médicales.
Pietrzak <i>et al.</i> , 2007 (50)	Rapport sur dix patientes transplantées du rein	Contraceptif sous forme de patch sous-cutané	Résultats identiques à ceux de l'étude sur les 26 patientes de Pietrzak <i>et al.</i> en 2006 (23).
Paternoster <i>et al.</i> , 2010 (40)	Une série prospective de 17 patientes transplantées d'un rein ou d'un foie	Contraceptif sous forme d'anneau vaginal. Suivi des patientes transplantées durant plusieurs années	Aucune grossesse rapportée. Aucun rejet rapporté.
Seidegård <i>et al.</i> , 2000 (60)	Une étude en <i>cross over</i>	Pilule contraceptive orale combinée	Augmentation de la prednisolone sérique mais pas du budésonide sérique chez les femmes transplantées.
Zerner <i>et al.</i> , 1981 (20)	Deux cas de patientes rapportés sur 23 grossesses	Dispositifs intra-utérins de cuivre	Deux échecs de contraception qui ont conduit, en 1981, à la théorie selon laquelle les médicaments immunosuppresseurs pouvaient rendre inactifs les dispositifs intra-utérins.
Xu <i>et al.</i> , 2011 (45)	Surveillance de cohorte sur 178 femmes	Dispositifs intra-utérins	Aucune des 178 femmes qui utilisaient les dispositifs intra-utérins n'a été enceinte.
Bahamondes <i>et al.</i> , 2011 (57)	Six femmes transplantées nullipares sur une population totale de 159 patientes nullipares Six femmes transplantées multipares sur 477	Dispositifs intra-utérins lévonorgestrel 1 an	Aucune grossesse n'a été déclarée. Mise en place aisée chez les nullipares. 90 % des femmes utilisaient le DIU au lévonorgestrel à la fin de l'année. 4 % d'expulsion observés.
Ramhendar et Byrne, 2012 (25)	Revue rétrospective de 11 femmes transplantées d'un seul centre en Irlande	Dispositifs intra-utérins lévonorgestrel	Aucun cas d'infection ou de grossesse non désirée rapporté après une durée moyenne de suivi de 38 mois.
Morrison <i>et al.</i> , 2001 (24)	Une étude de cohorte prospective de 649 femmes incluant 156 avec le virus d'immunodéficience humaine	Dispositifs intra-utérins	Les dispositifs intra-utérins n'ont montré aucune association entre une infection par VIH et le risque d'une infection pelvienne.
Stringer <i>et al.</i> , 2007 (59)	Une étude randomisée de 599 femmes avec le virus d'immunodéficience	Dispositifs intra-utérins ou pilule contraceptive orale	Les dispositifs intra-utérins ont été efficaces et ont présenté une bonne tolérance. Les femmes assignées à la

Auteur, année Référence	Type d'études Populations de patients	Contraception évaluée Durée du suivi	Résultats
	humaine (VIH)		contraception hormonale étaient davantage susceptibles d'être enceintes.

Selon la revue de Patel et Schreiber de 2013 (37), il existe un nombre limité d'études concernant l'utilisation spécifique de contraception chez une patiente transplantée d'un organe solide. Cette revue recommande la classification des critères médicaux d'éligibilité des CDC pour l'utilisation de contraceptifs de 2010 (9) qui procurent une aide de ressource utile.

Pour les contraceptifs hormonaux combinés oraux à faible dose, les patchs et les anneaux, la classification pour les greffes non compliquées est de 2 ; pour les greffes compliquées, la classification est de 4.

D'après des études, aucune modification globale n'a affecté les marqueurs biochimiques chez les patientes utilisatrices de ces méthodes contraceptives.

Dans une étude de 26 patientes, deux arrêts de contraception sont survenus en raison d'une complication médicale grave (23).

Paternoster *et al.* en 2010 (40) ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'anneau vaginal chez des patientes transplantées. L'étude inclut 17 femmes transplantées (neuf du rein, huit du foie) qui ont reçu un anneau 6 mois après que la fonction de la greffe a été stable. Ces femmes ont été suivies durant 12 cycles. Sur la totalité de ces 172 cycles qui ont été observés, un seul anneau a été enlevé à la suite d'une décision volontaire d'une patiente de développer une grossesse. Aucun événement indésirable n'a été rapporté, à l'exception d'une thrombocytopénie pour une patiente, résultant d'une pathologie de la moelle osseuse. Aucun cas de grossesse non désirée n'a été rapporté et aucune femme n'a présenté d'intolérance ayant entraîné le retrait de l'anneau. Les auteurs indiquent que l'anneau contraceptif est efficace et mieux toléré en comparaison des contraceptifs oraux combinés ou aux patchs transdermiques, car il minimise le potentiel d'interaction d'un médicament en évitant l'effet de premier passage hépatique et comprend une dose totale quotidienne relativement faible d'éthinylestradiol (15 mcg).

Des études prospectives et comparatives sur des grands échantillons de patientes s'avèrent nécessaires pour conforter cette conclusion.

Les contraceptifs à base de progestatifs seuls correspondent à la classification est de 2. Il n'y a pas de données publiées en ce qui concerne la sécurité, l'efficacité, ou la tolérance de ces méthodes contraceptives sur les femmes transplantées d'un organe.

Les progestatifs oraux à faibles doses doivent être envisagés comme une option contraceptive réalisable pour les femmes transplantées qui sont capables de se conformer à des horaires stricts de prise nécessaires pour maintenir leur efficacité. Les données publiées concernant les implants de progestatifs nouvellement développés sont en quantité limitée.

Il y a très peu de données publiées sur les dispositifs utérins chez les patientes transplantées. Selon la classification des CDC de 2010 (9) :

- pour les patientes greffées sans complication de leur greffe, la classification est de 2 pour les deux situations (mise en place et maintien en place du DIU) ;
- la catégorie désignée pour les dispositifs utérins chez les patientes transplantées ayant une complication est de 3 pour une mise en place et de 2 pour le maintien en place du dispositif intra-utérin.

Les auteurs citent les deux problèmes théoriques posés par les dispositifs utérins : risque d'un échec d'efficacité et augmentation du risque d'infection. Ils précisent que ces problèmes

théoriques ne sont plus d'actualité. Le défaut d'efficacité observé d'après des études anciennes de 1981 et plus, sur quatre cas de patientes transplantées rapportés, concernait des dispositifs intra-utérins au cuivre (Copper T 380) qui ne sont plus commercialisés aux États-Unis. Ces études ont rapporté des résultats inconsistants, mais comportaient des échecs de contraception : Fong et Singh en 1999 (19), Zerner *et al.* en 1981 (20), Lessan-Pezeshki *et al.* en 2004 (21).

Ce risque ne s'applique pas pour le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, étant donné que le lévonorgestrel fonctionne en réduisant majoritairement la muqueuse endométriale.

Il existe un autre problème qui concerne le risque d'entraîner une infection pelvienne, bien qu'il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel chez les patientes transplantées. Une extrapolation utile vient des recommandations sur la contraception dans la population des femmes séropositives pour le VIH.

En 2011, Heikinheimo *et al.* (61) ont publié une étude sur 5 ans de suivi de 15 femmes infectées par le VIH utilisant le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel. En comparaison avec des femmes de 25 ans infectées par le VIH appariées sur le nombre de lymphocyte CD4+, aucune grossesse non désirée ou infection pelvienne n'est survenue chez les utilisatrices du dispositif intra-utérin, suggérant une sécurité et une efficacité du dispositif intra-utérin. Quatre-vingts pour cent des utilisatrices ont continué à l'utiliser durant 5 ans, suggérant une tolérance de ce dispositif intra-utérin.

Des études similaires dans d'autres populations immunodéprimées chroniques, comme le lupus érythémateux systémique, ont montré que le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est bien toléré et efficace. Lorsque l'on conseille une contraception à une femme ayant une transplantation d'organe solide, les deux dispositifs intra-utérins doivent être proposés en routine, en première intention.

Le risque théorique d'infection peut être remis en cause par les données extrapolées des études sur les patientes infectées par le VIH et sur des patientes ayant un lupus érythémateux. La revue de Patel et Schreiber indique le schéma suivant pour les patientes en âge de procréer qui veulent maintenir leur fertilité (37) :

- pour les patientes souhaitant une contraception réversible de longue durée d'action, leur proposer :
 - un progestatif étonogestrel implanté en sous-cutané,
 - un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel,
 - un dispositif intra-utérin au cuivre ;
- pour les patientes souhaitant une contraception réversible de courte durée, leur proposer, si elles ne présentent pas de contre-indications aux œstrogènes, une pilule orale contraceptive ;
- si elles présentent une contre-indication aux œstrogènes, leur proposer :
 - des méthodes réversibles d'action de courte durée : une contraception avec un progestatif seul ou une méthode de contraception non hormonale,
 - si elles acceptent une contraception réversible de longue durée d'action : un progestatif étonogestrel implanté en sous-cutané, un dispositif intra-utérin hormonal au lévonorgestrel, un dispositif intra-utérin au cuivre.

D'après la revue de Ramirez et Doria de 2014 (38) :

Pour les patientes transplantées d'un organe solide, il existe des inquiétudes théoriques en ce qui concerne :

- l'efficacité des contraceptifs :
 - contraceptifs oraux combinés,
 - pilules progestatives seules,
 - dispositifs intra-utérins ;
- la tolérance de l'acétate médroxyprogestérone-retard (DMPA).

Une revue de la littérature conduite par les *Centers for Disease Control and Prevention* (9), sur les conséquences de l'utilisation des contraceptions, a identifié six études sur la transplantation rénale et des articles sur la transplantation orthotopique du foie.

Dans une étude rétrospective de Jabiry-Zieniewicz *et al.* en 2007, sur 15 patientes ayant eu une transplantation du foie et prenant une contraception hormonale (51), les auteurs n'ont observé :

- aucune modification métabolique ni cardiovasculaire (fonction hépatique, métabolisme du glucose, pression sanguine) ;
- aucune modification du poids du corps ;
- aucune complication thromboembolique ;
- aucun rejet de greffes ;
- aucune interruption de médicament.

Aucune grossesse n'a été rapportée pendant la durée des 12 mois de suivi. Un cas rapporté d'une femme nullipare âgée de 20 ans, ayant eu une transplantation du foie, qui a développé une cholestase associée à un dosage élevé de contraceptif hormonal (éthinyloestradiol à 50 mcg) pour une ménorragie grave. Cette cholestase a été résolue après l'arrêt du contraceptif.

Comme les contraceptifs hormonaux, beaucoup de traitements immunosuppresseurs sont métabolisés par le cytochrome P-450. Plusieurs problèmes ont été soulevés concernant l'efficacité et la tolérance liées à l'interaction des médicaments.

Les corticostéroïdes activent le cytochrome P-450, ce qui résulte en un métabolisme plus rapide et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux peuvent entraîner une toxicité des inhibiteurs topiques de la calcineurine par l'inhibition du cytochrome P-450 et une diminution du métabolisme des inhibiteurs topiques de la calcineurine.

En conséquence, un suivi soigneux des niveaux des médicaments immunosuppresseurs (particulièrement pour le tacrolimus et la cyclosporine) et de la fonction de l'allogreffe est très important chez les femmes transplantées qui sont traitées par contraception hormonale.

Il existe également des incertitudes sur les traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patientes transplantées qui pourraient diminuer l'efficacité des dispositifs intra-utérins par leur effet anti-inflammatoire. L'utilisation des dispositifs intra-utérins chez les patientes transplantées immunodéprimées est supposée être aussi associée à une augmentation du risque d'infection. Aucun argument clinique publié n'a été retrouvé en faveur de ces inquiétudes qui restent théoriques.

D'après la revue d'auteurs de Deshpande *et al.* de 2013 (39), le fait de débiter une contraception tôt après la transplantation est idéal. Des méthodes de longue durée d'action réversible telles que les dispositifs intra-utérins et des implants sous-cutanés peuvent être préférées.

Lorsque l'on prescrit une contraception à une patiente transplantée, il faut déterminer le type de contraception le plus approprié. Il est important d'envisager :

- le type d'organe transplanté ;
- les niveaux en œstrogènes du contraceptif hormonal ;
- les interactions potentielles du contraceptif avec des agents immunosuppresseurs ;
- les comorbidités sous-jacentes de la patiente.

Par exemple, les méthodes hormonales combinées (œstrogène + progestatif) sont contre-indiquées chez les femmes ayant une vasculopathie allogreffe cardiaque ou une maladie active du foie. Les contraceptifs oraux combinés sont relativement contre-indiqués chez les femmes avec une hypertension, un âge supérieur à 35 ans, et chez les fumeuses (spécialement en association).

Les méthodes hormonales combinées peuvent également augmenter les niveaux sanguins d'immunosuppresseurs tels que : corticostéroïdes, cyclosporine, tacrolimus et sirolimus. Un dysfonctionnement du foie peut également interférer avec le métabolisme des œstrogènes pouvant altérer l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Les troubles gastro-intestinaux peuvent réduire l'absorption propre des œstrogènes et altérer l'efficacité du traitement hormonal.

Selon les auteurs, il est possible que la meilleure option possible de contraception pour une population transplantée soit représentée par les contraceptifs de mode d'action réversible ayant une longue durée d'action, et plus précisément par les dispositifs intra-utérins.

Les dispositifs intra-utérins ont une interaction négligeable avec les médicaments, sont très efficaces, sont réversibles, et constituent un risque minimal pour la patiente transplantée. Des études récentes ont démontré qu'ils sont d'utilisation sûre pour les patientes immunocompétentes et immunodéprimées.

Le tableau ci-dessous décrit les différentes options de contraception disponibles pour les patientes transplantées, les avantages et les inconvénients pour chaque mode de contraception et leur critère de classification correspondant pour les données de sécurité d'après les CDC de 2010 (9).

Tableau 22. Synthèse des moyens de contraception, d'après Deshpande *et al.*, 2013 (39)

Méthode	Avantages	Inconvénients	Catégorie des CDC pour les greffes non compliquées	Catégorie des CDC pour les greffes compliqués
Dispositif intra-utérin au cuivre	Le plus efficace Longue durée d'action Réversibilité d'action	Règles abondantes	2	Mise en place : 2 Maintien : 3
Dispositif intra-utérin progestatif	Le plus efficace Longue durée d'action Diminution de l'anémie	Saignements irréguliers	2	Mise en place : 2 Maintien : 3
Médorxyprogestérone acétate retard	Très efficace Diminution de l'anémie Saignements irréguliers	Diminution de la densité minérale osseuse Effet cholestatique possible, saignements irréguliers	2	2
Implant de progestatif	Le plus efficace Longue durée d'action Pas de diminution de la densité minérale osseuse	Saignements irréguliers	2	2
Contraceptif hormonal combiné	Règles régulières Diminution de l'anémie	Contre-indiqués pour les patientes ayant une HTA non contrôlée, une maladie hépatique active, un antécédent personnel, infarctus du myocarde, AVC, ou thrombose veineuse profonde Métabolisme de premier passage hépatique Des troubles gastro-intestinaux peuvent en diminuer l'absorption	2	4

Méthode	Avantages	Inconvénients	Catégorie des CDC pour les greffes non compliquées	Catégorie des CDC pour les greffes compliqués
Patch contraceptif	Premier passage hépatique évité	Niveaux élevés d'œstrogène dans le sang Contre-indiqué pour les patientes ayant une HTA non contrôlée, une maladie hépatique, antécédent personnel d'infarctus du myocarde, AVC, thrombose veineuse profonde	2	4
Anneau vaginal	Premier passage hépatique évité Niveau faible d'œstrogène dans le sang	Contre-indiqué pour les patientes ayant une HTA non contrôlée, une maladie hépatique, antécédent personnel d'infarctus du myocarde, AVC, thrombose veineuse profonde	2	4
Pilule au progestatif seule	Moins efficace qu'un contraceptif hormonal combiné	Premier passage hépatique	2	2
Préservatifs	Pas d'interaction médicamenteuse Protège des maladies sexuellement transmissibles	Moins efficace	1	1
Cape cervicale / diaphragme	Pas d'interaction médicamenteuse	Moins efficace	1	1
Contraception en urgence	Efficace après un rapport sexuel	Non efficace en tant que méthode de contraception au long cours	1	1

CDC : Centers for Disease Control and Prevention, AVC : accident vasculaire cérébral, HTA : hypertension artérielle.

Selon l'étude de Paternoster *et al.* de 2010 (40)

Paternoster *et al.* ont évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'anneau vaginal chez les patientes transplantées. Cette étude inclut 17 femmes transplantées (neuf du rein, huit du foie) qui ont reçu la mise en place de l'anneau après 6 mois de fonction de greffe stable et ont été suivies sur 12 cycles. Un total de 172 cycles a été observé avec un arrêt secondaire à la suite d'une décision volontaire d'une patiente de développer une grossesse. Les traitements immunosuppresseurs chez ces femmes comprenaient le tacrolimus et de faibles doses de cyclosporine et de prednisone. Les concentrations sanguines étaient surveillées périodiquement pour maintenir des niveaux thérapeutiques. Aucune patiente n'a eu son traitement immunosuppresseur modifié.

Aucun événement indésirable n'a été rapporté, à l'exception d'une patiente qui a eu une thrombocytopenie à la suite d'un problème de la moelle osseuse. Les événements indésirables liés aux œstrogènes rapportés étaient de la nausée et une sensibilité des seins chez deux patientes. Aucun cas de grossesse non désirée n'est survenu et aucune femme n'a arrêté l'anneau vaginal en raison d'un problème d'intolérance. Aucun cas de rejet ou de modification des médicaments

immunosuppresseurs n'a été rapporté. Le contrôle du cycle menstruel des patientes a été amélioré. L'anneau vaginal évite un effet de premier passage hépatique.

D'après la revue de Jacobson et Aikins Murphy de 2011 (41), les auteurs commentent les modifications des critères médicaux d'éligibilité des CDC pour l'utilisation des contraceptifs de 2010 (9).

Les problèmes liés à la transplantation et aux méthodes contraceptives incluent la possibilité d'avoir un métabolisme hépatique amplifié en raison de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. L'augmentation du métabolisme hépatique des médicaments peut résulter en une clairance accélérée des contraceptifs hormonaux, réduisant ainsi leur efficacité.

L'efficacité des dispositifs intra-utérins peut être réduite en raison de l'immunosuppression car la réponse inflammatoire de l'endomètre qui joue un rôle dans la contraception peut être diminuée. En résumant les données disponibles, qui sont limitées, pour les patientes transplantées de greffes d'organes solides non compliquées, toutes les méthodes contraceptives sont évaluées en catégorie 2, selon les critères médicaux d'éligibilité des CDC (9).

Les complications des transplantations incluent des échecs de greffe, le rejet, la vasculopathie cardiaque d'allogreffe. Les recommandations pour les patientes ayant une transplantation compliquée sont les suivantes :

- les contraceptifs hormonaux combinés sont de catégorie 4 en raison des événements indésirables rapportés tels que la cholestase ;
- la mise en place d'un dispositif intra-utérin correspond à une catégorie 3 en raison du risque d'infection et du risque d'une immunosuppression selon les critères de recevabilité des méthodes de contraception de l'OMS de 2009 (49) ;
- le maintien d'un dispositif intra-utérin préalablement mis en place et les méthodes à base de progestatif seul (incluant la pilule, l'injection d'acétate de progestatif médroxyprogestérone injectable, l'implant d'étonogestrel) sont toutes de catégorie 2 pour une transplantation non compliquée et de 3 pour une transplantation compliquée ;
- les femmes ayant un syndrome de *Budd-Chiari* ne doivent pas utiliser de contraception hormonale combinée en raison de l'augmentation du risque de thrombose. La contraception hormonale combinée correspond à une catégorie 4.

Une recherche pour les données concernant l'utilisation de contraception chez les femmes qui ont une transplantation de rein a révélé que les publications traitant de ce sujet sont en nombre limité et d'un niveau de preuve très faible.

Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés (oraux et transdermiques), aucune grossesse ni aucune modification des marqueurs biochimiques de la fonction du rein n'a été rapportée dans deux études : Pietrzak *et al.* en 2006 et 2007 (23, 50).

Trois cas rapportés d'échec de dispositifs utérins utilisés et de grossesses non désirées pour des femmes transplantées d'un rein ont été identifiés en 1981, par Zerner *et al.* (20) et, en 2004, par Lessan-Pezeshki *et al.* (21). Aucune étude publiée n'a été retrouvée dans la revue de littérature sur les autres méthodes de contraception.

Les données disponibles sur la sécurité des méthodes de contraception sont rares chez les femmes transplantées d'un foie (une étude rétrospective et un cas rapporté). En 2007, Jabiry-Zieniewicz *et al.* (51) décrivent une étude dans laquelle six femmes ont utilisé un patch et une étude où neuf femmes ont utilisé un contraceptif oral combiné.

Durant l'année de l'utilisation des deux méthodes de contraception par ces 15 femmes, cette étude n'a rapporté :

- aucune modification significative des mesures biochimiques ;
- aucun cas de grossesse, aucun cas d'arrêts ;
- et aucune complication sévère.

Un cas rapporté décrit une cholestase chez une femme utilisant une contraception orale combinée pour le traitement d'une ménorragie.

Chez les patientes transplantées du foie, aucune donnée disponible d'un niveau de preuve suffisant n'a été mise en évidence sur la sécurité et l'efficacité des autres méthodes de contraception.

Les critères médicaux des CDC d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs de 2010 (9) ont adapté des critères médicaux de l'OMS d'éligibilité pour l'utilisation des contraceptifs (49).

Résumé des recommandations pour les maladies ajoutées à celles des critères médicaux pour l'utilisation de contraceptifs, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2010 (9)

Tableau 23. Résumé sur l'utilisation de contraceptifs, d'après Jacobson et Aikins Murphy (41)

Catégorie	Contraceptif oral combiné Patch anneau	Progestatif seul pilule POP	Acétate de médorogestérone DMPA	Implants
Greffe compliquée Rejet Vasculopathie allogreffe	4	2	2	2
Greffe non compliquée	2 §	2	2	2

Tableau 24. Résumé sur l'utilisation de contraceptifs, d'après Jacobson et Aikins Murphy (41)

Catégorie	Dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel-	Dispositif intra-utérin au cuivre	Condom Spermicide Diaphragme /capes
Greffe compliquée Rejet Vasculopathie allogreffe	Mise en place : 3 Maintien : 2	Mise en place : 3 Maintien : 2	1
Greffe non compliquée	2	2	2

§ Les femmes ayant un syndrome de *Budd-Chiari* ne doivent pas utiliser de contraception hormonale combinée en raison de l'augmentation du risque de thrombose.

Quatre cas de patientes transplantées utilisant un dispositif intra-utérin ont donné des résultats inconsistants, incluant des effets bénéfiques et des échecs de contraception : Pietrzak *et al.* en 2006 (23), Jabiry-Zieniewicz *et al.* en 2007 (51), Fedorkow *et al.* en 1989 (62).

D'après la revue de Paulen *et al.* de 2010 (18)

Une revue systématique de Paulen *et al.* en 2010 a évalué les éléments de preuve sur la sécurité et l'efficacité de toutes les méthodes contraceptives utilisées chez les femmes ayant subi une transplantation d'organe solide.

À noter que la revue de littérature se base chronologiquement sur certaines études anciennes.

Tableau 25. Sélection des études d'après la revue de Paulen *et al.* de 2010 (18)

Auteur, année, référence	Synthèse des études
Recherche documentaire	Recherche systématique en février 2009 : 643 articles par une stratégie initiale de recherche. Huit articles dont sept études satisfont les critères d'inclusion de la revue, d'après la base de données de PubMed.
Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Patientes greffées et utilisant une méthode contraceptive. Études comparatives et non comparatives : les séries de cas : les femmes

Auteur, année, référence	Synthèse des études
	greffées. Sont exclus les revues de littérature et les articles d'auteurs qui ne sont pas une étude.
Études sélectionnées	Six articles concernent la transplantation d'un rein et deux articles concernent la transplantation d'un foie.

Tableau 26. Événements indésirables observés par étude, d'après la revue de Paulen *et al.* de 2010 (18)

Auteurs	Méthode Population, cas décrit	Événements indésirables observés
Pietrzak <i>et al.</i> , 2007 (50) Pietrzak <i>et al.</i> , 2006 (23) Contraception orale combinée et patch sous-cutané	Étude : Cohorte prospective qui a inclut 36 femmes transplantées du rein ; 26 femmes traitées par contraceptifs combinés oraux à faible dose et dix femmes recevant un patch sous-cutané Durée du suivi entre 18 et 96 mois	Deux femmes ont stoppé leur contraception orale combinée à 20 mois : - une femme en raison d'un rejet de greffe de foie compliquée d'une hémolyse intravasculaire, 10 ans après une transplantation ; - une femme a développé une thrombophlébite à 18 mois ; - aucune grossesse non désirée ne s'est déclarée à 18 mois ; - aucune modification biologique n'est apparue à 18 mois en dehors de l'hématocrite qui a augmenté après 3 et 12 mois pour les femmes utilisant un patch sous-cutané. Pour les utilisatrices de contraceptifs combinés oraux : - l'hématocrite a augmenté significativement après 3 et 6 mois seulement ; - les niveaux moyens de créatinine sérique ont augmenté significativement après 6 mois, le glucose moyen après 6 et 12 mois p(0,05) mais pas après 18 mois ; - aucune modification de la pression artérielle n'a été observée ; - les traitements antihypertenseurs ont été modifiés pour dix utilisatrices de contraceptifs combinés oraux pour le contrôle de la pression artérielle.
Fong et Singh, 1999 (19)	Une patiente de 43 ans, avec un myome et une ménorragie	Transplantation du rein, il y a 3 ans et demi. Utilisation du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel. Une diminution significative d'une ménorragie, d'une dysménorrhée et de la taille d'un myome utérin a été observée.
Zerner <i>et al.</i> 1981 (20)	Deux femmes de 18 et 32 ans, transplantées du rein 3 ans avant l'insertion du DIU au cuivre	Une grossesse a été déclarée chez deux femmes sous immunosuppresseurs.
Lessan-Pezeshki <i>et al.</i> 2004 (21)	Une femme ayant reçu un DIU non spécifié après une transplantation du rein	Un cas de grossesse a été déclaré.
O'Donnell, 1986 (22)	Une femme de 20 ans ayant un DIU type non spécifié	Une péritonite bactérienne de cause non déterminée.
Jabiry-Zieniewicz <i>et al.</i> 2007 (51)	Étude rétrospective, sur 12 mois, portant sur les dossiers	Les mesures biologiques sont observées à 3, 6 et 12 mois après le début de la méthode de contraception. Aucune grossesse, aucun rejet ou complication sévère, aucun arrêt prématuré, aucune modification biologique par rapport à l'état initial

Auteurs	Méthode Population, cas décrit	Événements indésirables observés
	de 15 femmes ayant eu une transplantation du foie COC : neuf femmes Patch : six femmes	ne sont survenus.
Fedorkow <i>et al.</i> 1989 (62)	Une femme de 20 ans ayant eu une transplantation du foie a reçu une contraception orale par œstrogène à haute dose (50 mcg)	Cette femme a développé une cholestase intrahépatique liée à au traitement par œstrogène à forte dose. Le traitement immunosuppresseur comprenait : cyclosporine (400 mg par jour) et prednisone (10 mg par jour).

COC : contraception orale combinée; DIU : dispositif intra-utérin.

Les auteurs indiquent qu'il existe une inquiétude sur la diminution de l'efficacité des méthodes contraceptives en raison du métabolisme des médicaments. Une étude réalisée chez des femmes en bonne santé prenant une contraception orale combinée et des glucocorticoïdes ne montre aucune modification des niveaux sériques de contraception hormonale (60).

L'inhibition du cytochrome P par la contraception orale combinée peut soit augmenter soit diminuer les niveaux sériques de l'immunosuppresseur concomitant, par exemple : cyclosporine, tacrolimus et sirolimus. Cette interaction peut conduire à une toxicité potentielle par un rejet de la greffe.

Les auteurs indiquent que tous les dispositifs intra-utérins induisent une réaction inflammatoire locale de l'endomètre. Il a été suggéré que l'activité des macrophages puisse jouer un rôle important dans la destruction des spermatozoïdes et des ovocytes. On pense que les médicaments immunosuppresseurs ont un effet minime sur l'activité du macrophage. Le cuivre présent dans le dispositif intra-utérin au cuivre et le lévonorgestrel du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel jouent un rôle substantiel dans le mécanisme d'action de ces dispositifs. Aucun effet des agents immunosuppresseurs n'est connu sur les ions de cuivre ou sur le lévonorgestrel.

Il existe une inquiétude théorique sur le risque d'infection pour les patientes transplantées immunodéprimées utilisant un DIU. En l'absence de données sur les patientes transplantées, il est utile de se référer aux données disponibles provenant des patientes infectées par le virus VIH qui utilisent un DIU au cuivre pour lesquelles l'utilisation du DIU apparaît être sûre, bien que ces données soient d'un niveau de preuve limité.

Les auteurs discutent du problème lié à l'utilisation des contraceptifs combinés hormonaux (pilule anneau et patch) et le risque d'une maladie cardiovasculaire. L'OMS recommande que les contraceptions orales combinées ne soient pas utilisées chez les femmes ayant une thrombose veineuse en cours ou ancienne, ou une embolie pulmonaire actuelle ou passée. En 2004 (63) et en 2009 (49), l'OMS indique que le risque d'utiliser des contraceptions orales combinées l'emporte sur les bénéfices chez les femmes ayant une hypertension contrôlée, alors que l'*American Society of Transplantation* en 2005 conclut qu'il n'existe pas de d'information qui suggère que les contraceptions orales combinées soient associées à des événements indésirables chez les patientes transplantées dont l'hypertension est bien contrôlée.

Selon la revue de Hasley et Arnold de 2010 (42), les contre-indications pour les contraceptifs oraux pour la population transplantée sont identiques à la population générale, incluant :

- un antécédent de thromboembolie, les fumeurs ;

- un âge de plus de 35 ans ;
- et les patientes ayant un antécédent cardiovasculaire.

Les patientes transplantées qui ont une hypertension ou un diabète ont une contre-indication relative pour la thérapie hormonale. Les contraceptifs oraux progestatifs à faible dose doivent être envisagés pour ce groupe de patientes.

Les méthodes de barrière telles que le diaphragme sont efficaces, mais ont des pourcentages d'échec de 18 %. Le risque augmenté des infections pour les voies urinaires associé avec le diaphragme peut poser un grand risque pour les patientes immunodéprimées.

Les dispositifs intra-utérins peuvent être associés à un risque augmenté d'infection. Leur efficacité peut être altérée en raison de la nécessité d'un système immunitaire intact pour disposer d'une efficacité contraceptive complète.

La revue de Surti et al. de 2008 (43) indique :

Traditionnellement, les méthodes de barrière ont été préférées, n'ayant aucun effet systémique. Des rapports soutiennent qu'une très mauvaise compliance et l'important taux d'échec les rendent peu efficaces.

Les dispositifs intra-utérins n'ont pas été recommandés en raison d'une hypothèse concernant les médicaments immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs diminueraient l'efficacité des dispositifs intra-utérins et augmenteraient le risque d'infection. Cela ne peut pas être exact car la majorité des immunosuppresseurs utilisés chez les patientes transplantées interfèrent avec la fonction des cellules T alors que les dispositifs intra-utérins sont liés par leur mécanisme d'action aux macrophages.

L'utilisation des dispositifs intra-utérins est efficace et acceptée pour les femmes infectées par le virus VIH. Ces patientes sont immunodéprimées, de la même manière que les patientes post-transplantées. Dans la population des femmes non transplantées, le risque d'infection avec un dispositif intra-utérin est négligeable. Le risque le plus élevé survient durant les 20 premiers jours après l'insertion. Après le premier mois, l'infection associée à un dispositif intra-utérin est rare, et lorsque cela survient, il est dans la majeure partie des cas provoqué par la survenue d'une maladie sexuellement transmissible.

Les données concernant l'utilisation de la contraception hormonale chez les femmes transplantées sont limitées. Une étude récente suggère que les contraceptions hormonales à faibles doses sont bien tolérées et efficaces si la fonction de la greffe est stable et si l'hypertension bien contrôlée.

Les risques et les bénéfices de chaque méthode contraceptive doivent être revus pour chaque patiente, et une décision individuelle doit être prise. Quel que soit le choix final de la méthode contraceptive, la contraception est importante chez toutes les patientes transplantées en âge de procréer, et doit être discutée avec les patientes avant la transplantation.

Tableau 27. Méthode de contraception : avantages et inconvénients, d'après Surti et al., 2008 (43)

Méthode de contraception	Avantages	Inconvénients
Barrières	Pas de contre-indication pour les patientes transplantées Pas d'interactions médicamenteuses Préservatif masculin : pourcentage d'échec : 15 % Préservatifs féminins : Cape cervicale : nécessite un essai avec un professionnel de santé Diaphragme : pourcentage d'échec : 21 %	Absence de compliance avec un pourcentage d'échec très important.
Contraception hormonale	Pourcentage d'échec faible	Pas de protection contre les

Méthode de contraception	Avantages	Inconvénients
		maladies sexuellement transmissibles. Beaucoup de contre-indications diminution théorique efficacité avec les immunosuppresseurs. Prescription basée sur les risques et les bénéfices individuels de la patiente. L'hypertension doit être bien contrôlée.
Progestatif seul	Forme orale pourcentage d'échec : 5 %	Passage par le métabolisme hépatique.
Acétate de médroxyprogestérone intramusculaire	Pourcentage d'échec : 5 % Saignements irréguliers, aménorrhée	Passage métabolique hépatique. Retour à une fertilité retardée. Diminution densité minérale osseuse.
Implant à l'étonogestrel	Pourcentage d'échec inférieur à 1 %, pas de diminution de la densité minérale osseuse, pas de métabolisme hépatique	Identique à l'acétate de médroxyprogestérone.
Œstrogène / Progestatif	Moins de saignements irréguliers	Peut interférer avec métabolisme des immunosuppresseurs, cholestase possible.
Patch		Existence de données contradictoires en ce qui concerne le risque.
Anneau vaginal	Pas de métabolisme hépatique	

Concernant le mycophénolate mofétil

Toutes les femmes en âge de procréer doivent recevoir des conseils de contraception et doivent avoir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement par mycophénolate mofétil.

Les patientes doivent utiliser deux méthodes de contraception, débutant au moins 4 semaines avant le début du mycophénolate mofétil, et maintenir l'utilisation de la contraception pendant le traitement et au moins 6 semaines après l'avoir arrêté.

Le mycophénolate mofétil réduit les niveaux sanguins d'œstrogènes et de progestatifs et peut théoriquement diminuer l'efficacité de la contraception hormonale.

Le chapitre « Gynécologie et maladies chroniques » de Maud Bidet *et al.* de 2011 (44) issu du livre *Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente*

La prescription d'une contraception chez une patiente greffée doit prendre en compte la pathologie sous-jacente, les traitements immunosuppresseurs et les interactions éventuelles entre contraception et traitements. Les principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28. Effets secondaires des immunosuppresseurs, d'après Bidet *et al.*, 2011 (44)

Traitement	Interactions	Effets secondaires
Corticothérapie		HTA Diabète Prise pondérale Ostéoporose
Azathioprine (Imuran®)		Toxicité hépatique
Mycophénolate mofétil		Diarrhée, vomissements

Traitement	Interactions	Effets secondaires
(Cellcept®)		
Cyclosporine, tacrolimus (Prograf®)	Concentration augmentée par la contraception œstroprogestative	HTA Hyperlipidémie Diabète Hyperkaliémie
Sirolimus (Rapamune®)	Concentration augmentée par la contraception œstroprogestative	Hyperlipidémie

La contraception œstroprogestative (COP)

Selon les auteurs, quelle que soit leur forme – orale, patch, anneau –, ces contraceptifs contiennent de l'éthinylestradiol et un progestatif de synthèse. Ils sont tous associés à un risque vasculaire et métabolique. La COP est contre-indiquée en cas de greffe hépatique du fait d'un potentiel de toxicité hépatique, bien que de récentes études rapportent une bonne tolérance des COP à faible dose. Elle est formellement contre-indiquée en cas de greffe cardiaque, du fait du risque coronarien. En cas de greffe rénale, la contraception œstroprogestative n'est pas formellement contre-indiquée en l'absence d'autres facteurs de risques et d'un respect des interactions avec les immunosuppresseurs.

D'autres contraceptions efficaces associées à un moindre risque vasculaire sont disponibles, qu'il semble justifié de proposer en première intention.

Contraception progestative

Les pilules microprogestatives et les implants peuvent être utilisés sans restriction chez l'adolescente greffée. Parmi les macroprogestatifs, les prégnanes, hors AMM, selon un schéma contraceptif, peuvent être utilisés sans restriction. Dénués d'effets métaboliques, permettant un bon contrôle du cycle menstruel, ils constituent une contraception de premier choix chez les adolescentes greffées.

Dispositif intra-utérin (DIU)

La nulliparité n'est pas une contre-indication à la contraception par DIU. Cependant, chez les patientes greffées, il existe un risque théorique infectieux pour les deux types de DIU (en cuivre et au lévonorgestrel) et de moindre efficacité (essentiellement pour le DIU au cuivre) secondaire aux traitements immunosuppresseurs.

Selon les recommandations de l'OMS revues en 2009 (49), les immunosuppresseurs ne constituent pas une contre-indication formelle au DIU ; cependant, nous ne disposons pas d'études chez des patientes greffées

En ce qui concerne le DIU au lévonorgestrel, il peut être une alternative chez des patientes greffées présentant des ménorragies, et n'est pas contre-indiqué si besoin, selon les recommandations conjointes de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) (64).

Cependant, les ménorragies des adolescentes greffées sont le plus souvent fonctionnelles et bien contrôlées par les traitements progestatifs. De plus, il ne semble pas indiqué de proposer à des adolescentes, aux conduites sexuelles potentiellement à risque ce type de contraception. En cas d'oubli de prise orale, l'implant peut être proposé en deuxième intention.

Contraception d'urgence

Il n'existe aucune contre-indication à la contraception hormonale d'urgence. Comme chez toutes les adolescentes, ses conditions de prises, de délivrance seront rappelées, et une prescription remise. Ella One®, modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, nouvelle contraception d'urgence pouvant être utilisée jusqu'à 5 jours après un rapport à risque, n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique et de prise d'inducteurs enzymatiques.

Enfin, comme chez toutes les adolescentes, l'utilisation du préservatif est recommandée dans la prévention du risque d'infections sexuellement transmissibles.

D'après l'enquête de Xu et al. de 2011 (45)

Six cent quarante-sept femmes en âge de procréer qui avaient eu une transplantation rénale ont été incluses dans une enquête et ont répondu à un questionnaire. Ce questionnaire collectait des informations sur leur santé reproductive, leur grossesse, et leur connaissance et leur utilisation des méthodes contraceptives.

Sur les 647 patientes éligibles, 98 patientes (15 %) ont déclaré une grossesse non désirée. Dans ce groupe (n = 98), en dépit d'une sensibilisation à des méthodes contraceptives disponibles :

- 56 % des patientes n'appliquaient aucune méthode de contraception ;
- 20 % utilisaient la méthode des rythmes ;
- 12 % des patientes utilisaient un préservatif masculin.

La raison la plus commune pour une patiente de ne pas utiliser une contraception était due à l'erreur de penser que leur fonction reproductive n'avait pas été restaurée à la normale aussi rapidement après la transplantation (19 %). Quatre-vingt-quatorze pour cent des femmes qui n'ont pas eu de grossesses avaient utilisé des méthodes de contraception, par comparaison avec seulement 56 % des patientes ayant eu une grossesse non désirée. Parmi celles qui ne voulaient pas être enceintes, les méthodes les plus citées étaient le préservatif masculin (45 %) et le dispositif intra-utérin (33 %).

Les personnes interviewées étaient informées des contraceptions les plus communément utilisées :

- préservatif masculin (100 %) ;
- dispositifs intra-utérins (99-100 %) ;
- les contraceptifs oraux combinés (83-100 %).

Peu de patientes connaissaient :

- le préservatif féminin (7-10 %) ;
- les implants sous-cutanés (9-15 %) ;
- l'anneau contraceptif vaginal (0-10 %) ;
- la pilule contraceptive d'urgence (3-8 %).

Conclusion de l'auteur dans cette enquête relative aux femmes transplantées d'un rein : les raisons majeures des grossesses non désirées étaient dues à des rapports sexuels non protégés associés à un jugement erroné de la fonction reproductive potentielle des patientes après la transplantation. Ces grossesses non désirées pourraient être évitées en conseillant et en informant les patientes sur le risque de grossesse et l'utilisation de méthodes de contraception appropriées.

D'après l'article de Watnick de 2007 (46)

Avant la transplantation d'un rein, les femmes doivent être informées sur :

- la probabilité de la fertilité améliorée ;
- la nécessité d'une contraception ;
- un ensemble de recommandations et de conseils de préconception.

Tableau 29. Complications des méthodes contraceptives pour les patientes avec une maladie chronique rénale, d'après Watnick, 2007 (46)

Méthode Contraceptive	Contre-indications
Œstrogène	Maladie cardiovasculaire Maladie thromboembolique Lupus systémique érythémateux

Méthode Contraceptive	Contre-indications
	Triglycérides élevées
Progestatif	Maladie cardiovasculaire Dépression
Dispositifs intra-utérins	États immunodéprimés Dialyse péritonéale
Composés transdermiques	Obésité
Lévonorgestrel	Maladie thromboembolique Diabètes Âge > 35
Mifépristone (RU-486)	Insuffisance surrénale Coagulopathie Porphyrurie

Pour les patientes ayant eu une transplantation de rein, la grossesse peut entraîner une aggravation de la fonction rénale maternelle.

Les praticiens doivent s'impliquer dans des conseils actifs de contraception pour toutes les femmes en âge de procréer ayant une transplantation et leurs partenaires.

Quelques programmes de transplantation incluent des conseils sur la contraception dans leur programme d'éducation pour les patients. L'*American Society of Transplantation* recommande d'inclure ces conseils dans une partie des évaluations à effectuer en vue de réaliser une transplantation.

Les dispositifs intra-utérins ont un taux d'échec de 0,1 % à 2 %. Ils constituent une excellente option pour les femmes qui ne tolèrent pas les traitements hormonaux. Une fonction immunologique intacte est nécessaire pour leur efficacité. En conséquence, les contre-indications relatives incluent les états immunodéprimés tels que la transplantation rénale, non en raison de l'infection, mais parce qu'un état immunodéprimé peut en réduire l'efficacité (65).

1.2 Rappel sur les méthodes contraceptives

Pour ce chapitre, ont été sélectionnées les publications suivantes :

- « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles » de la HAS de 2017 (66) ;
- fiche mémo de la HAS « Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors *post-partum* et post-IVG) » de 2017 (67) ;
- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2014 (3) ;
- recommandations de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) de 2016 (68) ;
- recommandations de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) de 2015 (69, 70) ;
- recommandations de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) de 2014 (71) ;
- recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2016 (8) ;
- recommandations de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) de 2017 (72) ;
- « Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives » de l'OMS de 2015 (73) ;
- recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) de 2012 (74) ;
- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2016 (75) ;
- bulletin des médecins suisses de 2014 (76) ;
- rapport de l'Académie nationale de médecine de 2013 (77) ;
- RCP de l'acétate de médroxyprogestérone de l'ANSM mis à jour le 28/05/2015 (78) ;

- lettre aux professionnels de santé de l'ANSM le 03/10/2016 : Nexplanon® : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique (79) ;
- une revue de la littérature de Tepper *et al.* de 2016 (80).

Selon les « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles » de la HAS de 2017 (66)

Progestatif seul sous forme orale

Tableau 30. Progestatif seul sous forme oral, selon les « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles » de la HAS de 2017 (66)

DCI	Dose	
Désogestrel	0,075 mg	CERAZETTE®, désogestrel 75µg ACTAVIS®, BIOGARAN®, MYLAN®, TEVA® (non remboursables) 4*
Lévonorgestrel	0,030 mg	MICROVAL® (remboursable)

* Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé le remboursement de ces spécialités, la Commission de la transparence de la HAS n'a pas eu à les évaluer.

- Cerazette® et génériques : l'indice de Pearl¹ est de 0,4, si le délai de prise d'un comprimé oublié est inférieur ou égal à 3 heures La tolérance à l'oubli pour Cerazette est de 12 heures.
- Microval®: l'indice de Pearl est environ de 1. La tolérance à l'oubli pour Microval® est de 3 heures.

CERAZETTE® (désogestrel) et génériques : agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale et en inhibant l'ovulation.

Un comprimé doit être pris chaque jour à peu près à la même heure sans interruption. La tolérance à l'oubli pour CERAZETTE® est de 12 heures, comme pour un contraceptif oral estroprogestatif minidosé.

MICROVAL® (lévonorgestrel) agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

Un comprimé doit être pris tous les jours sans interruption à heure fixe, de sorte que l'intervalle entre la prise de deux comprimés soit toujours de 24 heures. La tolérance à l'oubli pour MICROVAL® est de 3 heures.

L'efficacité des progestatifs oraux peut diminuer en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, ou de diarrhées sévères, ou lorsque certains traitements leur sont associés.

Les données montrant un sur-risque thromboembolique veineux ou artériel ne concernent que les contraceptifs oraux qui contiennent à la fois un estrogène et un progestatif [appelés contraceptifs oraux combinés ou pilules oestroprogestatives ou encore pilules combinées]. Les contraceptifs comportant un progestatif seul tel que CERAZETTE® (désogestrel) ou MICROVAL® (lévonorgestrel) ne font pas partie des contraceptifs entraînant ce sur-risque.

La contraception progestative peut être utilisée en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours.

¹ L'indice de Pearl désigne le nombre de grossesses pour 100 années/femmes survenant avec un moyen de contraception donné, soit le nombre de grossesses survenant chez 100 femmes soumises pendant 1 an à ce moyen de contraception. Il s'agit d'une efficacité théorique estimée par les essais thérapeutiques, pouvant différer de l'efficacité lors d'une utilisation courante de la méthode contraceptive.

La contraception par CERAZETTE® doit être arrêtée en cas d'hypertension artérielle apparaissant ou non contrôlée sous traitement.

Des aménorrhées, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, *spottings* peuvent survenir sous traitement.

Progestatif sous-cutané

Une seule spécialité contraceptive progestative sous-cutanée est actuellement disponible.

Tableau 31. Progestatif sous-cutané

DCI	Dosage	Spécialité
Étonogestrel	68 mg	NEXPLANON® (remboursable)

L'effet contraceptif de NEXPLANON® est principalement dû à une inhibition de l'ovulation. Cette spécialité agit aussi en modifiant la glaire cervicale, ce qui gêne le passage des spermatozoïdes.

Le progestatif sous forme d'un implant en sous-cutané a un indice de Pearl estimé à 0,00 dans les études cliniques. Cependant, en pratique, aucune méthode ne peut être considérée comme efficace à 100 %.

La Commission de la transparence a situé NEXPLANON® en seconde intention, chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance à la contraception orale ; le recours à cette méthode contraceptive permet de s'exonérer des contraintes liées à l'observance de la prise (81).

NEXPLANON® est un implant sous-cutané qui contient uniquement un progestatif (étonogestrel). Il peut être utilisé en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, par précaution, cet implant est contre-indiqué en cas de thrombose en cours.

NEXPLANON® doit être retiré en cas d'hypertension artérielle apparaissant ou non contrôlée sous traitement et de thrombose.

L'acétate de médroxyprogestérone progestatif injectable

Une seule spécialité contraceptive progestative injectable est actuellement disponible.

Le taux de grossesses non souhaitées pour 100 femmes pendant la première année d'utilisation correcte et régulière est de 0,3. Il peut être associé à la propension à une diminution de la densité osseuse minérale qui se normalise lors de l'arrêt du contraceptif.

Tableau 32. Acétate de médroxyprogestérone progestatif injectable

DCI	Dose	Spécialité
Acétate de médroxyprogestérone	150 mg	DEPO PROVERA® (remboursable)

L'effet contraceptif est lié :

- à l'inhibition de l'ovulation par action antigonadotrope ;
- à une modification de la glaire cervicale, rendant celle-ci impropre au passage des spermatozoïdes ;
- à une inhibition de la nidation au niveau de l'endomètre.

L'utilisation de DEPO PROVERA® n'est pas recommandée chez les adolescentes et chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose, en raison de la diminution de la densité minérale osseuse qu'elle entraîne.

Contraception hormonale combinée

La contraception hormonale combinée (oestroprogestative) (COEP) est présente : sous forme orale, de patch transdermique, d'anneau vaginal.

L'efficacité contraceptive des COEP résulte de trois actions complémentaires :

- inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire ;
- modification de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes ;
- modification de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

Tous les contraceptifs oestroprogestatifs oraux ont une efficacité globalement comparable. Leur indice de Pearl dans les essais cliniques se situe entre 0 et 0,7. L'efficacité des contraceptifs oraux oestroprogestatifs peut néanmoins diminuer en cas d'oubli de prise, de vomissements ou de diarrhées sévères, ou lorsque certains traitements leur sont associés.

Selon le mode de calcul dans les essais cliniques, le contraceptif oestroprogestatif transdermique (patch) a un indice de Pearl compris entre 0,72 et 0,90. Le contraceptif oestroprogestatif sous forme d'anneau vaginal a un indice de Pearl compris entre 0,64 et 0,96.

Tous les contraceptifs oestroprogestatifs exposent à un risque thromboembolique veineux et artériel.

Le risque de thrombose veineuse est majoré avec les contraceptifs oraux de 3^e génération (C3G) contenant du gestodène et désogestrel par rapport aux contraceptifs oraux de 1^{re} (C1G) et 2^e génération (C2G) contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol ; selon l'EMA, le risque thromboembolique des contraceptifs oraux contenant du norgestimate est du même ordre que celui des C1G et C2G : chez la femme en bonne santé sans facteur de risque, ce risque estimé est de 0,05 à 0,07 % par an avec les C2G contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol ; avec les C3G contenant du gestodène ou du désogestrel, il est de 0,09 à 0,12 % par an (soit neuf à 12 accidents au lieu de cinq à sept par an pour 10 000 utilisatrices). Ce risque est majoré pendant la première année d'utilisation et diminue avec la durée d'utilisation de la contraception, mais la différence entre C3G contenant du gestodène ou du désogestrel et C1G/ C2G persiste avec le temps.

Les contraceptifs oraux oestroprogestatifs (COEP) contenant de la drospirénone et le dispositif transdermique (EVRA) présentent un sur-risque thromboembolique par rapport aux C2G du même ordre que celui des C3G ; l'anneau vaginal (Nuvaring) est associé à un risque de thrombose veineuse au moins identique à celui observé chez les utilisatrices des COEP de 2^e génération.

Le risque de thrombose artérielle, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), infarctus du myocarde (IDM), angor est du même ordre pour tous les contraceptifs oestroprogestatifs oraux. Par prudence, on considère que ce risque est du même ordre pour les autres voies d'administration (dispositif transdermique, anneau vaginal).

D'après une récente étude réalisée par l'Assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux oestroprogestatifs, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque (82).

Les autres effets indésirables sont du même ordre, quels que soient le type et la dose d'estrogène ou de progestatif et la voie d'administration.

Contraception hormonale oestroprogestative – Transdermique

Le principal mécanisme d'action de la contraception hormonale oestroprogestative - Transdermique est l'inhibition de l'ovulation par inhibition des gonadotrophines ; les modifications de la glaire

cervicale et de l'endomètre peuvent également contribuer à son efficacité. L'efficacité contraceptive d'EVRA® peut être diminuée chez les femmes pesant 90 kg ou plus.

Les effets indésirables sont similaires à ceux des COEP. Le RCP du patch précise qu'il n'existe aucune preuve clinique indiquant qu'un dispositif transdermique est mieux toléré, tous aspects confondus, qu'un COEP (83).

Le risque de thrombose veineuse avec le dispositif transdermique est du même ordre que celui observé avec les COEP de 3^e et 4^e génération. Par prudence, on considère que le risque de thrombose artérielle avec le patch est du même ordre que celui des COEP.

Selon l'ANSM, le risque d'événement thromboembolique veineux associé à l'utilisation d'EVRA® est similaire à celui observé avec les contraceptifs oraux combinés de 3^e ou 4^e génération, et doublé en comparaison aux femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné de 2^e génération à base de lévonorgestrel (84).

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés de 1^{re} et 2^e génération contenant du lévonorgestrel doit être privilégiée en première intention, lorsqu'une contraception combinée a été choisie.

Contraception hormonale estroprogestative – Vaginale

L'effet contraceptif de NUVARING® repose principalement sur l'inhibition de l'ovulation.

L'indice de Pearl est compris entre 0,64 et 0,96 selon le mode de calcul dans les essais cliniques (échecs de la méthode ou indice total).

Les effets indésirables sont similaires à ceux des COEP. Ce moyen contraceptif est associé à un risque de thrombose veineuse au moins identique à celui observé chez les utilisatrices des COC de 2^e génération.

En raison de ce risque démontré, les mêmes contre-indications, précautions d'emploi et risques que ceux observés avec l'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif doivent s'appliquer à Nuvaring.

Les dispositifs intra-utérins

Pour le dispositif intra-utérin au cuivre, l'indice de Pearl est de 0,6 % en utilisation correcte et régulière lors d'études, et passe à 0,8 % en utilisation courante.

Deux surfaces de cuivre sont disponibles : 375 mm² et 380 mm².

Le mode d'action principal du DIU au cuivre est un effet cytotoxique du cuivre sur les gamètes à l'origine d'une altération des spermatozoïdes, entraînant ainsi une inhibition de la fécondation.

Le DIU agit également en provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé.

Les DIU ne protègent pas contre les infections sexuellement transmissibles.

Il s'agit d'une méthode contraceptive de première intention, considérée comme très efficace, de longue durée d'action et pour laquelle aucun risque de cancer ni risque cardiovasculaire n'est établi.

Les DIU sont proposés à toutes les femmes, quelle que soit la parité (nullipares comprises), dès lors que les contre-indications à la pose, les risques infectieux, le risque de grossesse extra-utérine et les situations à risque ont été écartés.

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité contraceptive entre un DIU au cuivre de surface supérieure à 250 mm² et le DIU au lévonorgestrel.

Deux dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel sont actuellement disponibles.

Tableau 33. Dispositif dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel

DCI	Dose	spécialités
Lévonorgestrel	52,00 mg (20 microgrammes / 24 heures)	MIRENA® (remboursable)
Lévonorgestrel	13,5 mg	JAYDESS® (remboursable)

Pour les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel : l'indice de Pearl est de 0,2 et le taux d'échec cumulatif sur 5 ans est d'environ 0,7 % pour MIRENA®.

L'indice de Pearl à 1 an est de 0,41 et à 3 ans de 0,33 pour JAYDESS®, le taux d'échec cumulatif est d'environ à 3 ans est de 0,9 %.

Le mécanisme d'action des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel repose principalement sur les modifications suivantes :

- épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes ;
- effet local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.

Indications

MIRENA® : « Contraception intra-utérine. Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».

JAYDESS® : Contraception pour une durée maximale de 3 ans.

Les RCP de MIRENA® (85) et de JAYDESS® (86) précisent que ces dispositifs intra-utérins ne sont pas des méthodes contraceptives de première intention chez les femmes nullipares. La Commission de la transparence a, quant à elle, situé MIRENA® (87) et JAYDESS® (88) en deuxième intention, après les stérilets au cuivre.

Les risques de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et de grossesse extra-utérine (GEU) sont rares. L'administration d'une antibioprophylaxie en relation avec la pose d'un DIU n'est pas recommandée en raison de l'absence d'efficacité des spécialités pharmaceutiques testées.

Contraception mécanique

Selon l'OMS (49) et la HAS (66), parmi les méthodes contraceptives moins efficaces, le préservatif masculin assure le taux de grossesse le plus bas, que ce soit en utilisation correcte et régulière (taux de grossesse pour 100 femmes sur 1 an estimé à 2) ou en utilisation courante (ce taux est estimé à 15). Il doit être utilisé à chaque rapport sexuel, et son efficacité dépend de la coopération entre les partenaires.

Le préservatif masculin est une méthode barrière. Tout comme les autres méthodes barrières, il comporte un risque d'échec contraceptif élevé dans son emploi courant ; il ne saurait être recommandé en tant que tel à une seule fin contraceptive, mais peut être choisi selon les préférences des personnes.

Compte tenu des risques de rupture et de glissement des préservatifs, il est également recommandé que la femme et l'homme qui les utilisent en tant que méthode contraceptive exclusive soient informés des risques de grossesse potentiels et des possibilités de contraception de rattrapage ainsi que des modalités d'accès à ces différentes méthodes (à défaut d'en avoir une à disposition).

Pour rappel, le préservatif est la seule méthode qui ait fait preuve de son efficacité dans la prévention de la transmission des infections sexuellement transmissibles. Son utilisation doit être recommandée dès lors que les pratiques sexuelles exposent au risque d'IST du fait de l'existence

de plusieurs partenaires, de relations occasionnelles ou de l'absence de relation stable (notamment chez l'adolescente).

Les autres méthodes contraceptives considérées comme moins efficaces par l'OMS (cf. tableau ci-dessous) sont :

- les préservatifs féminins ;
- les spermicides ;
- le diaphragme avec spermicide ;
- la cape cervicale ;
- les méthodes dites « naturelles » : méthode d'ovulation, des 2 jours, des jours fixes, le retrait, etc.

Les différentes méthodes contraceptives sont classées selon leur efficacité dans le tableau suivant, d'après l'OMS de 2011 (49).

Tableau 34. Méthodes contraceptives classées selon leur efficacité, d'après l'OMS, 2011 (49)

Méthode de planification familiale	Taux de grossesse de la première année, d'après des données américaines		Taux de grossesse de la première année, d'après des données provenant de 19 pays en voie de développement
	Utilisation correcte et régulière (lors d'études)	En pratique courante	En pratique courante
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
Méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée (pendant 6 mois)	0,9	2	
Contraceptifs injectables mensuels	0,05	3	
Progestatifs sous forme injectable	0,3	3	2
Contraceptifs hormonaux combinés oraux	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Contraceptif hormonal combiné sous forme de patch	0,3	8	
Contraceptif hormonal sous forme d'anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthode des 2 jours	4		
Méthode des jours fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21

	Taux de grossesse de la première année, d'après des données américaines	Taux de grossesse de la première année, d'après des données provenant de 19 pays en voie de développement
Spermicides	18	29
Capes cervicales	26*,9**	32* 16*
Pas de méthode	85	85

* Taux de grossesse pour les femmes qui ont accouché.

** Taux de grossesse pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Une contraception est jugée :

- très efficace pour les valeurs comprises entre : 0 - 0,9 ;
- efficace pour les valeurs comprises entre : 1 - 9 ;
- modérément efficace pour les valeurs comprises entre : 10 - 25 ;
- moins efficace pour les valeurs comprises entre : 26 - 32.

Pour mémoire, les méthodes considérées comme très efficaces par l'OMS ont des taux de grossesse observés compris entre 0,05 et 0,9 en utilisation correcte et régulière, et compris entre 0,05 et 8 (lors d'études) en utilisation courante.

Selon la fiche mémo de la HAS sur la « Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors *post-partum* et *post-IVG*) » de 2017 (67) :

Pour les estroprogestatifs, il est noté :

Les estroprogestatifs sont utilisables chez la femme ne présentant pas de contre-indications (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique, etc.) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine).

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge et modifie le rapport bénéfice/risque des méthodes. Les contre-indications évoluent avec l'âge, notamment pour l'utilisation des estroprogestatifs en cas de céphalées ou de tabagisme :

- avant 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués en cas de migraines avec aura. En cas de tabagisme, le sur-risque de thrombose artérielle doit être pris en compte, et une information doit être faite sur les possibilités d'aide au sevrage ;
- après 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués chez la femme fumeuse ou avec des migraines, avec ou sans aura. La substitution par une méthode progestative seule ou par une autre contraception est recommandée.

Plusieurs voies d'administration sont disponibles (pilule, anneau, patch) : les pilules de 3^e génération contenant du désogestrel ou du gestodène, et de 4^e génération contenant de la drospirénone, exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel ; elles ne doivent pas être utilisées en première intention. La littérature fait état d'une possible augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel en fonction des doses d'éthinylestradiol. Les autres estroprogestatifs (dont anneaux et patchs) ne devraient être réservés qu'aux cas d'intolérance aux pilules de 1^{re} ou 2^e génération et aux femmes pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible.

Les femmes doivent être informées sur :

- leurs possibles inconvénients (mastodynies, troubles du cycle, etc.) ;

- leurs risques, notamment le risque d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels, surtout la première année après l'instauration de la méthode ou après une interruption et reprise de la méthode (informer sur les symptômes évoquant ces complications et qui doivent conduire à consulter) ;
- la nécessité de signaler à tout médecin la prise d'une contraception hormonale en cas de traitement intercurrent, d'intervention chirurgicale, d'immobilisation prolongée et de trajets prolongés en position assise (avion, train, autocar, voiture, etc.) ;
- le risque de diminution d'efficacité en cas de diarrhée ou vomissements ou d'association à certains médicaments (dont millepertuis, certains anticonvulsivants, antiprotéases, rifampicine/rifabutine, bosentan, griséofulvine, modafinil, orlistat).

Concernant les progestatifs (pilule, implant sous-cutané, injection intramusculaire)

Les progestatifs sont utilisables chez la femme ne présentant pas de contre-indications (notamment accidents thromboemboliques veineux évolutifs, saignements génitaux inexplicables, cancer du sein ou de l'utérus, pathologie hépatique sévère actuelle ou ancienne).

Plusieurs voies d'administration sont disponibles :

- pilule microprogestative : pilule au lévonorgestrel ou au désogestrel ;
- implant à l'étonogestrel : méthode de longue durée d'action : est laissé en place et efficace pendant 3 ans (diminution possible de l'efficacité en cas de surpoids/d'obésité). Adapté aux femmes ayant des problèmes d'observance. Prendre en compte le risque de troubles menstruels (aménorrhée, *spotting*) pouvant être à l'origine d'un retrait prématuré du dispositif ;
- les injections d'acétate de médroxyprogestérone (tous les 3 mois) : leur indication est limitée aux cas où il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. Compte tenu des risques potentiels (notamment thrombose veineuse, diminution de la densité minérale osseuse, prise de poids), leur utilisation doit être limitée dans le temps.

Les femmes doivent être informées sur :

- les modalités d'instauration et d'utilisation des pilules microprogestatives (prise quotidienne ; le retard de prise de la pilule ne doit pas dépasser 3 h pour le lévonorgestrel, 12 h pour le désogestrel), la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule et la contraception d'urgence ;
- les possibles troubles menstruels (métorragies, *spotting* ou aménorrhée) fréquents avec ce type de contraception, mais qui ne doivent pas faire arrêter la contraception sans avis d'un professionnel ;
- le risque de diminution d'efficacité en cas de diarrhée ou vomissements ou d'association à certains médicaments (dont millepertuis, certains anticonvulsivants, antiprotéases, rifampicine/rifabutine, bosentan, griséofulvine, modafinil, orlistat).

Pour les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre et au lévonorgestrel

Les dispositifs intra-utérins peuvent être proposés aux femmes, quelles que soient la parité et la gestité (femmes multipares ou nullipares/nulligestes).

Les DIU sont utilisables chez la femme ne présentant pas de contre-indications (en particulier malformations utérines, infections en cours ou saignements inexplicables), après avoir évalué et écarté un risque infectieux (rechercher une infection à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* avant leur pose, notamment en cas d'infection sexuellement transmissible, infection génitale haute en cours ou récente, âge < 25 ans, partenaires multiples). Les contre-indications du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel sont les mêmes que celles des progestatifs.

Les femmes doivent être informées sur :

- l'efficacité contraceptive de ces méthodes ;
- leurs risques potentiels (risque d'expulsion, risque de perforation et de migration le plus souvent lié à la pose [exceptionnel]) ;

- l'impact du dispositif intra-utérin sur les cycles (règles plus importantes avec le dispositif intra-utérin au cuivre, *spotting*, oligoménorrhée ou aménorrhée avec le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) ;
- la pose souvent plus douloureuse chez les nullipares ;
- leur longue durée d'action (4 à 10 ans pour le dispositif intra-utérin au cuivre, 5 ans pour le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel).

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est à privilégier en cas de ménorragies fonctionnelles ou de saignements abondants avec un dispositif intra-utérin au cuivre, à condition que les femmes acceptent l'éventualité de ne plus avoir de règles.

Conseiller aux femmes de consulter 1 à 3 mois après la pose, puis annuellement, ainsi qu'en cas de douleurs pelviennes, de fièvre et saignements inexpliqués.

Méthodes barrières (préservatifs masculins et féminins, diaphragme et cape cervicale, spermicides)

Ces méthodes ont une efficacité contraceptive moindre que celle de la contraception hormonale ou du DIU. Elles nécessitent que les deux partenaires soient motivés, aient bien compris leur utilisation après un apprentissage spécifique ; elles doivent être utilisées lors de tous les rapports sexuels, quelle que soit la date du cycle.

Compte tenu du taux élevé d'échec en utilisation courante, l'éventualité d'une grossesse non prévue doit être acceptable, sinon préférer une autre méthode.

- Seule méthode de contraception efficace contre les IST, y compris le SIDA.
- Efficacité contraceptive.
- Préservatifs en latex recommandés de préférence aux préservatifs en polyuréthane (risque de rupture ou de glissement) sauf si allergie au latex ; n'utiliser que des lubrifiants aqueux.
- Informer sur le mode d'emploi des préservatifs (masculins, féminins).
- Informer sur la conduite à tenir en cas de rupture/glissement du préservatif et sur la contraception d'urgence.

Diaphragme, cape cervicale, spermicides :

- efficacité contraceptive du diaphragme/de la cape améliorée par l'association à un spermicide ne sont pas efficaces pour protéger contre les IST/SIDA ;
- la détermination de la taille du diaphragme/de la cape, au préalable, par le praticien (médecin ou sage-femme) et l'apprentissage se font en consultation ;
- les spermicides s'achètent en pharmacie sans prescription.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'acétate de médroxyprogestérone de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) mis à jour le 28/05/2015 (78)

L'ANSM cite les contre-indications suivantes :

- anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques, accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), hémorragies génitales non diagnostiquées, cancer du sein et de l'endomètre, obésité, diabète, hypertension artérielle, fibrome utérin, association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

Mises en garde spéciales :

- ne pas administrer le produit en cas de : augmentation de la tension artérielle, modification des tests hépatiques, modification de la glycémie, survenue d'une obésité ;
- ne pas ré-administrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas de : perte de vision soudaine complète ou partielle, apparition soudaine

d'exophtalmie, diplopie, ou migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, DEPO PROVERA ne doit pas être ré-administré ;

- aucun lien de causalité entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable utilisé en contraception et la survenue d'événements thromboemboliques veineux ou artériels n'a été établi. L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thromboembolies veineuses ou artérielles, et le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel.

Diminution de la densité minérale osseuse

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone en injection retard réduit les taux sériques d'œstrogènes et est associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO).

Par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée :

- chez les adolescentes, en raison du risque important de diminution de la densité minérale osseuse, particulièrement préoccupante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de constitution de capital osseux ;
- chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes).

Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'association entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et l'incidence des fractures osseuses a été menée chez 312 395 femmes sous contraceptifs au Royaume-Uni. Le taux d'incidence de fractures chez les femmes sous acétate de médroxyprogestérone a été comparé à celui observé chez les patientes utilisant d'autres contraceptifs hormonaux. Le ratio des taux d'incidence (IRR) pour toute fracture observée au cours de la période de suivi (durée moyenne de 5,5 ans) était de 1,41 (IC₉₅ % 1,35 - 1,47).

La perte osseuse est plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée, et peut ne pas être complètement réversible.

Après l'arrêt du traitement, une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base a été observée durant les deux premières années, le taux de récupération de la DMO étant d'autant plus lent que la durée de traitement avait été longue.

On ne sait pas, cependant, à l'heure actuelle, si l'acétate de médroxyprogestérone en injection retard chez les adolescentes réduit le pic de masse osseuse et, par ce biais, augmente le risque d'ostéoporose à un âge plus avancé.

Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.

En cas d'antécédents d'ictère cholestatique de la grossesse ou de prurit gravidique, l'administration du produit peut entraîner une récurrence de l'ictère ou du prurit : dans ce cas, son administration doit être suspendue.

Les effets indésirables (se référer au tableau ci-après).

Tableau 35. Effets indésirables par système

Système	Effets indésirables
Valvulopathie cardiaque Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité liées à la présence de parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle, éventuellement retardées et, exceptionnellement, bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention hydrique, prise de poids
Affections psychiatriques	Baisse de la libido ou anorgasmie, insomnie, dépression, nervosité
Affections du système nerveux	Convulsions, vertiges, céphalées, somnolence
Affections vasculaires	Troubles thromboemboliques artériels et veineux,

Système	Effets indésirables
	bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, ballonnements, nausées
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatique dont cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, alopecie, hirsutisme, prurit, éruption, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, douleurs dorsales, crampes des membres inférieurs
Affections des organes de reproduction et du sein	Vaginites, troubles du cycle menstruel (irrégularité, augmentation ou diminution des saignements), aménorrhée, ménométrorragies, leucorrhée, douleurs pelviennes, anovulation prolongée, galactorrhée, douleurs ou tension mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie, réactions au site d'injection, fièvre
Investigations	Perte de densité minérale osseuse, diminution de la tolérance au glucose, anomalie des tests hépatiques, diminution des marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne suivants : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles

Dans les propriétés pharmacologiques

L'acétate de médroxyprogestérone n'est pas converti dans l'organisme en métabolites à activité estrogénique et n'a pas d'effet androgène notable, contrairement aux progestatifs dérivés des norstéroïdes.

Il a été montré, dans une étude clinique contrôlée, une diminution de 5-6 % de la DMO moyenne du rachis et de la hanche chez les femmes adultes ayant reçu DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde) jusqu'à 5 ans, alors qu'aucune modification significative de la DMO n'a été observée dans le groupe contrôle. La réduction de la DMO était plus prononcée durant les deux premières années de traitement, avec une réduction moindre les années suivantes. Des modifications moyennes de la DMO de la colonne lombaire de - 2,86 %, - 4,11 %, - 4,89 %, - 4,93 % et - 5,38 % après 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement, ont été observées. Les diminutions moyennes de la DMO de la hanche et du col fémoral étaient similaires.

Les résultats préliminaires d'une étude clinique, en ouvert, toujours en cours, ont également montré que l'injection intramusculaire de DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde), toutes les 12 semaines jusqu'à 5 ans, chez les adolescentes entre 12 et 18 ans, était associée à une réduction significative de la DMO par rapport à la valeur de base. La diminution moyenne de la DMO du rachis lombaire était de 4,2 % après 5 ans ; les diminutions moyennes au niveau de la hanche et du col fémoral étaient de 6,9 % et de 6,1 % respectivement.

L'ANSM, le 03/10/2016, dans une information destinée aux médecins généralistes, gynécologues et aux sages-femmes, sur le risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique indique pour le Nexplanon® (79).

Dix-huit cas de migration d'implants à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et dans la paroi thoracique ont été rapportés.

Des modifications du résumé des caractéristiques du produit de Nexplanon® ont été apportées afin d'inclure des informations sur le risque de migration de l'implant :

Après insertion, le professionnel de santé ainsi que la patiente doivent être capables de palper l'implant sous la peau du bras de la femme.

Un implant non palpable doit toujours être localisé avant le retrait. Si l'implant n'est pas palpable et du fait de la nature radio-opaque de Nexplanon®, une radiographie bidimensionnelle doit-être réalisée afin de vérifier sa présence dans le bras.

Les méthodes adaptées pour sa localisation comprennent également la tomodensitométrie (TDM), l'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Si l'implant reste malgré tout introuvable au niveau du bras, les techniques d'imagerie mentionnées ci-dessus doivent être envisagées au niveau thoracique car des cas extrêmement rares de migration dans le système vasculaire pulmonaire ont été rapportés.

Après localisation d'un implant non palpable, son retrait est recommandé sous guidage échographique.

Si l'implant est localisé dans le thorax, une intervention chirurgicale ou endovasculaire peut être nécessaire pour le retrait.

De plus, il est rappelé aux professionnels de santé que :

Il est fortement recommandé que Nexplanon® soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant été formés à l'utilisation de l'applicateur de Nexplanon® et aux techniques d'insertion et de retrait de l'implant Nexplanon® et, le cas échéant, qu'une supervision (par un médecin expérimenté) soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant.

La formation pratique, en présentiel, doit être privilégiée par rapport à une formation virtuelle en ligne qui ne permet pas de s'exercer à la manipulation en pratique de l'applicateur de Nexplanon®.

Les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH)* de 2014 sur les choix contraceptifs des femmes avec maladies du cœur « *Contraceptive choices for women with cardiac disease* » (3) indiquent, pour les femmes qui prennent des immunosuppresseurs ou qui sont immunodéprimées :

Aucune donnée probante sur le risque d'infection associée au dispositif intra-utérin n'a été identifiée chez les femmes immunodéprimées par l'utilisation de médicaments qui affectent le système immunitaire. N'importe quelle modification inflammatoire de l'endomètre peut avoir comme résultat que le dispositif intra-utérin au cuivre soit atténué par les médicaments immunosuppresseurs. En théorie, cela pourrait réduire l'efficacité du dispositif intra-utérin au cuivre.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens ne réduit pas l'efficacité du dispositif intra-utérin au cuivre. Le comité souhaite aviser qu'il n'y a aucune preuve disponible pour soutenir l'hypothèse d'une diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins par les médicaments immunosuppresseurs. Une petite étude rétrospective de cas a recherché des cas d'infections pelviennes documentées lors de l'utilisation du dispositif intra-utérin avec 52 mg de lévonorgestrel par des patientes transplantées d'un rein et n'en a pas retrouvé (89).

Les données provenant d'études prospectives suggèrent des pourcentages comparables d'infections pelviennes chez les femmes VIH positives et VIH négatives utilisant le DIU au cuivre (24). Une petite étude, qui a suivi durant 5 ans l'utilisation à long terme de dispositifs intra-utérins, a rapporté que (61) :

- l'utilisation à long terme d'un dispositif intra-utérin à 52 mg de lévonorgestrel était sûre pour les femmes atteintes du VIH ;
- aucun cas d'une infection pelvienne n'est survenu chez les utilisatrices.

Quand on compare les dispositifs intra-utérins aux contraceptifs hormonaux, les dispositifs intra-utérins ne montrent pas avoir affecté négativement la progression du VIH (59) en augmentant significativement le portage génital du VIH ou en augmentant le risque de transmission à des partenaires sexuels.

Selon les recommandations de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)* de 2016 sur la contraception intra-utérine « *Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4). Intrauterine contraception* » (68).

Les contraceptifs intra-utérins sont efficaces en tant que méthode de contraception permanente grade (II-2). Les contraceptifs intra-utérins ont des bénéfices non contraceptifs :

- le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (52 mg) diminue significativement les pertes de sang menstruel (grade I) et la dysménorrhée (grade II-2) ;
- le dispositif intra-utérin au cuivre et au lévonorgestrel diminue significativement le risque de cancer de l'endomètre (grade II-2) ;
- le risque d'une perforation utérine diminue avec l'expérience de la personne qui insère le dispositif intra-utérin. Le risque de perforation est plus important lors du *post-partum* et pour les femmes allaitantes (grade II-2) ;
- le risque d'une maladie inflammatoire pelvienne augmente légèrement durant le premier mois après l'insertion d'un dispositif intra-utérin, mais le risque absolu est faible. C'est l'exposition aux infections sexuellement transmises et non le dispositif intra-utérin qui est responsable des maladies inflammatoires pelviennes qui surviennent après le premier mois d'utilisation (grade II-2) ;
- la prophylaxie avec un antibiotique de routine pour l'insertion d'un dispositif intra-utérin contraceptif n'est pas indiquée (grade I-B) ;
- lors de la mise en place d'un dispositif intra-utérin, les professionnels de santé doivent réaliser une recherche de maladies infectieuses sexuellement transmissibles et tester les femmes à haut risque. Si le test est positif aux chlamydiae et/ou à la gonorrhée, la femme doit être traitée d'une manière appropriée après l'insertion, et le dispositif intra-utérin peut être laissé en place (grade II-2B) ;
- des saignements imprévus, quand ils sont persistants ou associés à des douleurs pelviennes, survenant chez des utilisatrices du dispositif intra-utérin, doivent être explorés afin d'éliminer :
 - ▶ une infection,
 - ▶ une grossesse,
 - ▶ une pathologie gynécologique,
 - ▶ l'expulsion ou une mauvaise position du dispositif intra-utérin (grade III-A).

D'après les recommandations canadiennes de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) de 2015 pour les soins en matière de contraception et l'accès à la contraception « *Canadian Contraception Consensus (Part 1 and 2 of 4)* » (69, 70). Ces recommandations indiquent, pour les préservatifs :

- l'utilisation du préservatif diminue au fur et à mesure que se poursuit une relation et lorsque le partenaire sexuel est considéré comme étant le partenaire principal, probablement en raison d'une baisse du risque perçu d'infections sexuellement transmissibles au sein de la relation en question. L'utilisation du préservatif pourrait, de façon fortuite, également connaître une baisse marquée à la suite de la mise en œuvre d'un mode de contraception efficace ne faisant pas partie des méthodes de barrière (comme la contraception hormonale ou le dispositif intra-utérin) (grade II-3) ;
- les conseils en matière de planification familiale peuvent naturellement mener au dépistage de la violence conjugale et des problèmes liés à la fonction sexuelle (grade III) ;
- les personnes bien renseignées et motivées qui ont acquis les compétences nécessaires à la pratique de comportements sexuels à risque réduit sont davantage susceptibles d'utiliser des moyens de contraception et d'adopter une pratique sexuelle à risque réduit de manière efficace et systématique (grade II-2) ;
- les préservatifs en latex utilisés correctement et de façon systématique offrent une protection contre la grossesse et les infections transmissibles, y compris l'infection au virus du VIH. Aucune protection de barrière ne peut offrir une protection absolue contre toutes les infections sexuellement transmissibles (grade III) ;
- l'éponge contraceptive et les spermicides utilisés seuls ne constituent pas des méthodes de contraception efficaces ; toutefois, leur efficacité se trouve augmentée lorsqu'ils sont utilisés en association avec une méthode de contraception (grade II2).

D'après les recommandations de la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) de 2014 sur les meilleures pratiques pour minimiser le risque d'infection lors de l'insertion d'un dispositif intra-utérin, « *Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion* » (71) :

Un dispositif intra-utérin est un moyen de contraception sûr et constitue une option efficace pour la contraception chez une femme positive au VIH (grade I-B).

La justification pour cette recommandation est : les données probantes actuelles démontrent la sécurité et l'efficacité du dispositif intra-utérin chez les femmes positives au VIH.

Les inquiétudes concernant la possibilité d'une augmentation de risque de maladies inflammatoires pelviennes chez les femmes VIH positives utilisant les dispositifs intra-utérins n'ont pas été confirmées par la littérature disponible.

Dans une étude au Kenya qui comparait 156 femmes positives au VIH et 493 femmes VIH négatives – toutes utilisant des dispositifs intra-utérins –, le pourcentage global des complications était identique dans les deux groupes (14,7 % *versus* 14,8 %), et le pourcentage des maladies inflammatoires pelviennes était faible (2 % *versus* 0,4 %, $P = 0,09$).

Une infection par le VIH n'était pas associée à une augmentation de risque de complications infectieuses, mais était par contre associée à une infection du col cervical, ce qui démontre l'importance d'identifier et de traiter les infections cervicales chez les femmes qui demandent une contraception par un dispositif intra-utérin.

Les autres études ont trouvé également de faibles taux de maladies inflammatoires pelviennes chez les femmes positives au VIH utilisant les DIU (47, 59, 90).

Une étude contrôlée randomisée comparant les dispositifs intra-utérins à une contraception hormonale chez 296 femmes VIH-positives avec les dispositifs intra-utérins suivies durant 2 ans a identifié seulement un épisode de maladie inflammatoire pelvienne. Cet épisode est survenu 29 jours après l'insertion du DIU et était associé à une infection à chlamydia (91).

Une inquiétude supplémentaire porte sur l'effet possible d'un DIU sur la transmission du VIH sur les partenaires.

Deux études – l'une étudiant le dispositif intra-utérin au cuivre et l'autre étudiant le DIU au lévonorgestrel – ont trouvé que l'excrétion des cellules cervicales séropositives n'est pas augmentée par la présence d'un DIU (24, 61).

Bien que l'étude de Carael *et al.* en 1988 (92) ait suggéré une augmentation du taux de la transmission avec l'utilisation d'un DIU, de nombreuses études postérieures n'ont pas confirmé ce résultat : l'*European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV* en 1992 (93), Kapiga *et al.* en 1998 (94) et Martin *et al.* en 1998 (95).

L'OMS et l'*International Planned Parenthood Association* recommandent l'utilisation du DIU chez les femmes VIH-positives (49). L'OMS classe la mise en place d'un DIU chez les femmes positives au VIH (utilisation générale en catégorie) (49). Ceci est cohérent avec les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2005 (96).

D'après les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2016 sur les critères médicaux d'éligibilité des méthodes de contraception, « *medical eligibility criteria for contraceptive use* » (8).

Les classifications pour les dispositifs intra-utérins, incluant celui au cuivre et celui libérant du lévonorgestrel, sont les suivantes pour les patientes à haut risque d'infection par VIH (se référer au tableau ci-dessous).

Tableau 36. Patientes à haut risque d'infection par le VIH, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

DIU au cuivre		DIU au lévonorgestrel		Preuve
Mise en place	Continuation	Mise en place	Continuation	
2	2	2	2	Pour les femmes à risque d'une infection à VIH, l'utilisation d'un DIU au cuivre n'augmente pas le risque de transmission du VIH.

Pour les patientes infectées par le VIH qui sont cliniquement bien ou qui reçoivent une thérapie anti-rétrovirale (se référer au tableau ci-dessous).

Tableau 37. Patientes infectées par le VIH qui reçoivent une thérapie anti-rétrovirale, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Contraceptif intra-utérin au cuivre		Contraceptif intra-utérin au lévonorgestrel	
Mise en place	Continuation	Mise en place	Continuation
1	1	1	1

Pour les patientes infectées par le VIH qui ne sont pas cliniquement bien ou ne reçoivent pas une thérapie anti-rétrovirale (se référer au tableau ci-dessous).

Tableau 38. Patientes infectées par le VIH qui ne reçoivent pas une thérapie anti-rétrovirale, d'après les *Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (8)

Contraceptif intra-utérin au cuivre		Contraceptif intra-utérin au lévonorgestrel	
Mise en place	Continuation	Mise en place	Continuation
2	1	2	1

Des données de niveau de preuve limité sont disponibles et montrent :

- pour les patientes infectées par le VIH utilisant des dispositifs intra-utérins, un risque faible d'une maladie inflammatoire pelvienne ;
- pas d'augmentation de risque de complications par infection pelvienne :
 - chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes non infectées par le VIH,
 - chez les femmes à des niveaux différents d'infection par le VIH ;
- l'utilisation d'un dispositif intra-utérin n'a pas affecté négativement la progression du VIH :
 - durant la phase de suivi (6-45 mois),
 - ou quand le DIU est comparé à l'utilisation d'un contraceptif hormonal chez les femmes infectées par le VIH ;
- l'utilisation de dispositifs intra-utérins chez les femmes infectées par le VIH n'était pas associée à une augmentation du risque de transmission à un partenaire sexuel ou à une excrétion virale génitale augmentée (97).

Contraceptions hormonales combinées

Les contraceptions combinées hormonales contenant de faibles doses d'éthinylestradiol (contenant $\leq 35 \mu\text{g}$) :

- contraception combinée orale ;
- patch hormonal combiné ;
- anneau hormonal combiné vaginal.

Peu de données sont disponibles, et ces données sont d'un niveau de preuve limité sur la sécurité du patch hormonal combiné et de l'anneau vaginal hormonal combiné chez la femme ayant une maladie spécifique associée.

Les données disponibles indiquent que le patch hormonal combiné et l'anneau vaginal hormonal combiné ont un profil de tolérance et des données pharmacocinétiques similaires aux contraceptifs hormonaux combinés oraux.

En attendant que des études futures soient développées, les données disponibles permettent d'appliquer les recommandations existantes sur les contraceptifs hormonaux combinés oraux aux contraceptifs hormonaux combinés sous forme d'anneau et de patch.

Les contraceptifs hormonaux combinés ne protègent pas contre les infections sexuellement transmissibles incluant une infection par VIH. Les femmes utilisant ces méthodes de contraception doivent être informées que l'utilisation correcte et permanente d'un préservatif masculin en latex réduit le risque de transmission du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles. L'utilisation des préservatifs féminins peut procurer une protection contre les maladies sexuellement transmissibles dont le VIH, bien que les données soient limitées.

Selon les recommandations de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) de 2017 sur les contraceptifs hormonaux combinés et le risque de thrombose veineuse, « *Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline* » (72) :

Bien qu'ils ne soient plus disponibles aux États-Unis, les contraceptifs oraux combinés contenant une dose élevée d'éthinylestradiol (> 50 mg) sont associés à des risques élevés de thromboembolisme veineux par rapport aux contraceptifs oraux combinés à des doses moins élevées (grade B).

On dispose de données probantes sur le fait que :

- la contraception orale combinée de 50 mg d'éthinylestradiol comporte un risque de thrombose plus élevé comparée à des formulations contenant moins de 50 mg d'éthinylestradiol (grade B). Cependant, les données sont contradictoires et difficiles à interpréter en raison de la composante variable du progestatif dans les pilules étudiées ;
- les contraceptifs oraux combinés à une dose d'éthinylestradiol plus faible que 35 mg ont un risque identique de thromboembolisme veineux par rapport aux contraceptifs hormonaux combinés contenant 35 mg dans leur formulation (grade B) ;
- les préparations de contraceptions hormonales combinées augmentent le risque de thromboembolisme veineux chez les femmes non enceintes ;
- les femmes utilisant des contraceptions hormonales combinées contenant de la drospirénone ou la 3^e génération de progestatifs ont un risque légèrement plus élevé de thromboembolisme veineux comparées à celles utilisant de la noréthindrone² ou du lévonorgestrel (grade B). Ces résultats peuvent être dus en partie aux caractéristiques de la population utilisant ces préparations.

On ne dispose pas d'éléments de preuve suffisants pour démontrer que le patch contraceptif et l'anneau vaginal contraceptif comportent des différences pour le risque de thromboembolisme veineux avec les contraceptifs combinés hormonaux oraux (grade C).

On dispose de données probantes sur le fait que les facteurs suivants augmentent le risque d'événements thrombotiques dans le cadre des contraceptifs hormonaux combinés (grade B) :

- le tabac ;
- l'âge (> 35 ans) ;
- la présence de thrombophilies héréditaires dont :
 - une mutation du facteur V de Leiden,

² Les contraceptifs contenant de la noréthindrone ne sont pas commercialisés à ce jour en France.

- la mutation G20210A du facteur II (prothrombine),
- anomalies constitutionnelles de la protéine C,
- de la protéine S,
- ou un déficit en antithrombine III.

Selon les « Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives » de l'OMS de 2015 (73).

L'OMS définit des catégories qui correspondent au niveau de risque d'utiliser une méthode de contraception par rapport aux pathologies présentes chez les femmes utilisant cette méthode de contraception (se référer au tableau ci-dessous).

Tableau 39. Catégories de risque d'utiliser une méthode de contraception par rapport aux pathologies présentes, d'après les recommandations de l'OMS, 2015 (73)

Catégorie 1	État pour lequel l'utilisation de la méthode contraceptive ne donne lieu à aucune restriction
Catégorie 2	État pour lequel les avantages de la méthode l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés
Catégorie 3	État pour lequel les risques théoriques ou avérés de la méthode l'emportent en général sur les avantages
Catégorie 4	État pour lequel l'utilisation de la méthode contraceptive représente un risque inacceptable pour la santé

L'OMS indique, sur les dispositifs intra-utérins :

Les dispositifs intra-utérins ne protègent pas contre les infections sexuellement transmissibles incluant le VIH. S'il existe un risque d'une infection transmise sexuellement ou du VIH, l'utilisation correcte et régulière d'un préservatif est recommandée.

Quand ils sont utilisés de manière correcte et régulière, les préservatifs offrent l'une des méthodes les plus efficaces de protection contre les infections transmises sexuellement, incluant le VIH. Les préservatifs féminins sont efficaces et sûrs d'emploi, mais ils ne sont pas utilisés aussi largement que les préservatifs masculins.

Les recommandations de l'OMS ne traitent pas des greffes d'organe, mais indiquent, pour le DIU par rapport aux pathologies cardiaques, les catégories de risque suivantes (se référer au tableau ci-dessous).

Tableau 40. Catégories de risque des dispositifs intra-utérins par rapport aux pathologies cardiaques, d'après l'OMS, 2015 (73)

Méthode de contraception	Dispositif intra-utérin au cuivre		Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel- (20 µg/24 heures)		Données scientifiques
	Mise en place	Main-tien	Mise en place	Main-tien	
Risque élevé d'infection par VIH	2	2	2	2	
Infection à VIH asymptomatique ou légère (stade de l'OMS 1 ou 2)	2	2	2	2	Éléments de preuve : - À partir des utilisatrices de dispositifs intra-utérins, des données de niveau de preuve peu élevé ne montrent pas d'augmentation du risque de complications globales ni des

Méthode de contraception	Dispositif intra-utérin au cuivre		Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel- (20 µg/24 heures)		Données scientifiques
					complications infectieuses quand on compare des femmes vivant avec une infection au VIH à des femmes non infectées par le VIH. - L'utilisation des dispositifs intra-utérins n'a pas affecté la progression du VIH quand des femmes utilisant un contraceptif hormonal étaient comparées à des femmes vivant avec une infection par VIH. - Une utilisation du dispositif intra-utérin chez les femmes vivant avec le VIH n'était pas associée avec une augmentation du risque de transmission sexuelle d'une femme vers son partenaire masculin.
Infection à VIH sévère ou à un stade avancé (stade de l'OMS 3 ou 4)	3	2	3	2	Éléments de preuve : Les femmes à risque d'une infection à VIH, utilisant les dispositifs intra-utérins au cuivre, n'augmentent pas le risque d'avoir le VIH.

Bien des femmes présentant un risque accru d'infections sexuellement transmissibles peuvent en général commencer à utiliser un DIU au cuivre (DIU-Cu) ou un DIU-LNG (Catégorie 2).

Certaines femmes à risque accru (très forte probabilité individuelle) d'infections sexuellement transmissibles ne devraient généralement pas se voir poser un DIU avant d'avoir effectué un dépistage et, le cas échéant, avoir suivi un traitement (Catégorie 3).

Les recommandations de l'OMS indiquent, pour les contraceptifs hormonaux combinés (oraux, patch, anneau contraceptif, contraceptif injectable) par rapport aux pathologies cardiaques, les catégories de risque suivantes. Se référer au tableau ci-dessous.

Tableau 41. Catégories de risque des contraceptifs hormonaux combinés par rapport aux pathologies cardiaques, d'après les recommandations de l'OMS, 2015 (73)

Maladies	Moyens de contraception			
	Contraceptifs oraux combinés	Patch contraceptif combiné	Anneau contraceptif combiné	Contraceptifs injectables combinés
Non compliquée	2	2	2	2
Compliquée (hypertension pulmonaire, risque de fibrillation auriculaire, antécédents d'endocardite bactérienne subaiguë)	4	4	4	4

D'après les recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) de 2012 sur le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de contraceptif oral au drospirénone, « Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills » (74).

La décision de prescrire un œstroprogestatif et le choix du type de l'œstroprogestatif doit être prise par le médecin et la patiente et doit prendre en considération les éléments suivants :

- la possible légère augmentation du risque de thromboembolisme veineux chez les nouvelles utilisatrices de la drospirénone contenant des œstroprogestatifs comparées à des utilisatrices d'œstroprogestatifs combinés (1 022 sur 10 000 années/femmes comparées à 3-9 sur 10 000 années-femmes) ;
- la préférence de la patiente ;
- les alternatives de contraception possibles.

Lorsque le médecin prescrit un contraceptif œstroprogestatif, il doit prendre en compte les facteurs de risque concernant le risque de thromboembolisme veineux et se référer aux critères médicaux d'éligibilité américains pour l'utilisation des contraceptifs des *Centers for Disease Control and Prevention* de 2010 (9) et de ceux de l'OMS de 2009 (49).

Les facteurs de risque de thromboembolisme veineux importants sont :

- tabac et un âge ≥ 35 ans ;
- moins de 21 jours de la période du *post-partum* ou entre 21 et 42 jours de la période du *post-partum* et associé à d'autres facteurs de risque ;
- chirurgie importante et immobilisation prolongée ;
- antécédent de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ;
- thrombophilie héréditaire (incluant le syndrome antiphospholipides) ;
- maladies inflammatoires intestinales actives ou extensives ;
- lupus érythémateux systémique avec anticorps phospholipides positifs ou inconnus.

D'après les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2016 sur la contraception hormonale combinée et le risque de thromboembolie veineuse, « *Combined hormonal contraception and venous thromboembolism* » (75) :

Concernant les femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptions hormonales combinées, leurs risques d'avoir un thromboembolisme veineux est augmenté si on les compare aux femmes qui n'utilisent pas ce type de contraception.

Il a été montré que les contraceptions hormonales combinées contenant certains types de progestatifs sont associées à un risque d'accident thromboembolique veineux plus faible que les autres contraceptions hormonales combinées contenant les progestatifs tels que : lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate, qui augmentent chez une femme le risque d'un accident thromboembolique veineux de cinq à sept accidents thromboemboliques veineux pour 10 000 femmes par année d'utilisation.

Cela constitue un risque d'événements supplémentaires de trois à cinq accidents thromboemboliques veineux pour 10 000 utilisatrices chaque année. Ce risque est attribuable à l'utilisation des contraceptions hormonales combinées selon la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* en 2014 (98) et l'*European Medicines Agency* en 2013 (99).

Le patch transdermique hormonal combiné et l'anneau vaginal combiné peuvent être associés à un risque légèrement plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux entre six et 12 pour 10 000 utilisatrices par année (98, 99).

Une étude récente suggère que les contraceptions hormonales combinées contenant la plus faible dose d'éthinylestradiol (20 μg) peuvent être associées à un risque plus faible d'accident thromboembolique veineux que celles contenant des doses plus élevées d'éthinylestradiol (30-40 μg) (100).

Une étude anglaise de cohorte a observé que, chez les femmes âgées de moins de 45 ans qui utilisaient actuellement des contraceptifs oraux ou qui les ont utilisés durant les 5 dernières années, le risque de décès de toutes causes n'était pas plus élevé que celui des femmes qui n'avaient pas pris de contraceptifs oraux (101).

Une autre étude de cohorte britannique n'a trouvé aucune association entre l'utilisation d'une contraception orale et un risque à long terme de décès de toutes causes (102).

Quand les médecins discutent avec les femmes du choix de contraception, les médecins et les professionnels de santé doivent les informer et leur expliquer :

- le risque d'un accident thromboembolique veineux associé à la contraception hormonale combinée ;
- les symptômes possibles d'un accident thromboembolique veineux.

La *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* avise les médecins qu'en informant les femmes sur l'utilisation de la contraception hormonale, ils doivent être capables de communiquer également sur le risque d'un accident thromboembolique veineux et de procurer une information sur les risques et les bénéfices pour aider les femmes à juger le niveau de risque acceptable pour elles (75).

Les femmes qui envisagent l'utilisation de contraceptions hormonales combinées ont besoin d'être informées des risques potentiels aussi bien que des bénéfices de cette méthode de contraception.

La FSRH aide les médecins à éviter l'utilisation des contraceptions hormonales combinées chez les femmes ayant des facteurs de risques supplémentaires pour les accidents thromboemboliques veineux et recommandent que les femmes qui nécessitent une contraception soient informées à propos des méthodes contraceptives alternatives qui ne sont pas associées au risque augmenté d'un accident thromboembolique veineux.

Les femmes doivent recevoir une information et doivent avoir accès à ces méthodes contraceptives qui offrent une méthode contraceptive plus efficace sans augmenter le risque d'un accident thromboembolique veineux :

- implant contraceptif ;
- dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel ;
- dispositif intra-utérin au cuivre.

Selon le bulletin des médecins suisses de 2014 « Contraceptifs hormonaux combinés et thromboembolie veineuse et artérielle. Réduire les risques par une évaluation individuelle systématique » (76).

Risque de thromboembolie : données actuelles

Le risque de thromboembolie veineuse est augmenté pour les utilisatrices de tous les contraceptifs hormonaux combinés, qu'ils soient administrés par voie orale, ou sous forme d'anneau vaginal ou de patch cutané.

Parmi les contraceptifs hormonaux combinés, le risque de thromboembolie veineuse est toutefois plus faible pour les contraceptifs hormonaux contenant du lévonorgestrel comme progestatif.

Ce risque est augmenté de 1,5 à deux fois pour les contraceptifs hormonaux combinés contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel. Sur la base des dernières données disponibles et de l'évaluation européenne, l'incidence annuelle de thromboembolie veineuse est en moyenne de :

- deux pour 10 000 femmes n'utilisant pas de contraceptifs hormonaux combinés ;
- cinq à sept pour 10 000 femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate ;
- neuf à 12 pour 10 000 femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone.

Le risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, occlusion artérielle périphérique) est également augmenté sous contraceptifs hormonaux combinés. Il est similaire pour toutes les préparations combinées quel que soit leur composant progestatif. Les complications artérielles sont beaucoup moins fréquentes que les thromboembolies veineuses.

Les préparations progestatives en monopréparation (soit sans œstrogènes associés), disponibles sous forme de comprimés, d'injections trimestrielles, ou de dispositifs intra-utérins (stérilets imprégnés) ou d'implants sous-cutanés ne présentent pas de risque accru de thromboembolie veineuse, selon les données connues actuellement. Selon l'évaluation européenne, les contraceptifs hormonaux combinés contenant de la noréthistérone ou du norgestimate présentent le même risque que ceux contenant du lévonorgestrel.

Les contraceptifs hormonaux combinés sont des médicaments efficaces et sûrs afin d'éviter des grossesses non désirées. Ils doivent toutefois être utilisés conformément à leur indication et en tenant compte des précautions d'usage de l'information sur le médicament.

Une consultation approfondie est un préalable indispensable.

Elle permet :

- d'identifier les contre-indications et les facteurs de risque individuels :
 - prédisposition personnelle ou familiale,
 - obésité,
 - consommation de tabac,
 - changement de l'état de santé,
 - âge dès 35 ans ;
- d'évaluer le contexte et les besoins de chaque femme afin de décider du moyen de contraception le mieux adapté.

Une décision partagée est un élément primordial et suppose une information approfondie de la personne souhaitant une contraception hormonale.

Si le choix de la méthode contraceptive se porte sur une préparation hormonale combinée, le risque plus faible de thromboembolie veineuse des préparations contenant du lévonorgestrel doit être pris en considération.

Les femmes déjà sous contraceptif hormonal combiné contenant du désogestrel, du gestodène, de la drospirénone ou d'autres progestatifs peuvent continuer avec la même préparation si elles l'ont bien tolérée jusque-là. Elles devraient toutefois s'adresser à leur médecin si elles ont des questions ou souhaitent arrêter leur contraception hormonale.

Les utilisatrices devraient par ailleurs être sensibilisées aux symptômes d'alerte de thromboembolie artérielle ou veineuse, en particulier en cas de :

- douleurs et gonflement d'une jambe ;
- essoufflement soudain inexplicable ;
- toux d'apparition soudaine ou respiration rapide, douleurs thoraciques ;
- manque de force ou troubles de la sensibilité d'un côté du visage, d'un bras ou d'une jambe.

Un médecin devrait être consulté sans délai dans ces situations.

Les patientes doivent être informées des alternatives aux contraceptifs hormonaux combinés qui ne sont pas associées à un risque thromboembolique accru, soit les préparations progestatives pures, les dispositifs intra-utérins imprégnés d'un progestatif ou les méthodes contraceptives non hormonales.

D'après le rapport de l'Académie de médecine « Contraception orale et risque vasculaire » de 2013 (77).

L'Académie de médecine indique, sur les mécanismes des complications thromboemboliques pour la contraception hormonale :

Seules les contraceptions œstroprogestatives augmentent le risque de complications veineuses et très accessoirement artérielles. Les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'estrogènes, n'ont pas d'impact sur le risque thromboembolique.

La contraception progestative continue, à faible dose, est en général réservée aux femmes à risque, ayant une contre-indication aux œstrogènes, mais la tolérance en est souvent médiocre (acné, aménorrhée, et/ou saignements).

Le risque thromboembolique est une conséquence de l'effet des œstrogènes, essentiellement l'éthinylestradiol, et probablement à un moindre degré le 17 β - ou lévalérate d'œstradiol donnés par voie orale, sur le foie, sur le lieu de synthèse des facteurs de la coagulation. L'éthinylestradiol est un œstrogène synthétique très puissant, peu métabolisable, à forte biodisponibilité, et à élimination lente, caractéristique, qui fait de lui le facteur de risque essentiel d'accidents thromboemboliques, quelle qu'en soit la voie d'administration.

Ce risque, indéniable par voie orale, est aussi observé avec les voies non orales d'administration de l'éthinylestradiol : patchs (éthinylestradiol et norelgestromine) et anneaux vaginaux, associant éthinylestradiol et étonogestrel, et ce, en raison du très fort impact hépatique de ce stéroïde puissant.

Il existe, lors de la prise de contraception hormonale, un risque d'accidents artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), toutefois beaucoup plus rares. Le risque artériel est augmenté sous œstroprogestatifs, sans qu'on puisse différencier un risque plus élevé selon la classe de pilule (peut-être même moins élevé, avec les pilules de 3^e et 4^e générations).

Les accidents ischémiques artériels (IDM et AVC) sont en effet rares sous contraception œstroprogestative : leur risque est multiplié par 0,9-1,7 avec une association contenant 20 μ g d'éthinylestradiol, et par 1,3-2,3 avec 30-40 μ g. Contrairement aux accidents veineux, il n'y a pas de différence selon le type de progestatif. Ils sont observés essentiellement chez les femmes à risque artériel, notamment chez les fumeuses, chez qui la contraception hormonale, œstroprogestative est contre-indiquée après 35 ans ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, ou de migraines avec aura.

Les règles de prescription : elles représentent la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant le risque thromboembolique :

Rechercher, par un interrogatoire soigneux, un antécédent de thrombose veineuse (phlébite) ou embolie pulmonaire avant l'âge de 50 ans chez un(e) apparenté(e) du 1^{er} degré de la consultante.

Dans ce cas, et dans ce cas seulement, une recherche de facteurs de risque biologiques (thrombophilie biologique) est conseillée :

- dosages d'antithrombine ;
- protéine C ;
- protéine S ;
- résistance à la protéine C activée ;
- ou recherche de la mutation du facteur V de Leiden ;
- et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A.

Ces examens sont inutiles en l'absence d'antécédents évocateurs.

En cas d'antécédent personnel d'accident thromboembolique veineux ou de thrombophilie biologique connue, les œstroprogestatifs sont contre-indiqués, quelle que soit la dose d'éthinylestradiol, quel que soit le type de progestatif, et quelle que soit la voie d'administration.

Ne jamais prescrire d'œstroprogestatifs en cas de pathologie associée à un risque de thrombose :

- maladie lupique ;
- syndrome des antiphospholipides ;
- cardiopathie emboligène sauf éventuellement en cas de traitement anticoagulant.

Un traitement par œstroprogestatifs doit être interrompu avant une intervention chirurgicale ou en cas d'alitement prolongé, si un traitement anticoagulant n'est pas proposé.

En première intention, se limiter aux œstroprogestatifs contenant un progestatif de 2^e génération, en l'absence d'antécédent personnel de thrombose ou de thrombophilie. Il est toutefois clair que les pilules associant éthinyloestradiol et lévonorgestrel augmentent aussi le risque de thrombose veineuse significativement, et sont soumises aux contre-indications des 3^e et 4^e générations, et à la même information des femmes.

Toute prescription d'œstroprogestatifs doit, en effet, s'accompagner d'une information des femmes, au mieux par un document écrit, précisant les risques, et les signes pouvant évoquer une phlébite, ou une embolie pulmonaire.

- Déconseiller l'usage d'œstroprogestatifs en cas d'indice de masse corporelle > 30 ou en cas d'antécédent familial sévère, même en l'absence de thrombophilie biologique.
- Restreindre l'usage des œstroprogestatifs après 35-40 ans.
- Déconseiller les œstroprogestatifs en cas de migraines avec aura.
- Respecter les contre-indications dans le domaine artériel.

Le risque supplémentaire des contraceptifs de 3^e génération a été reconnu dès 1995. Cette augmentation est la conséquence de l'usage des œstroprogestatifs 3G, mais aussi d'une dérive des indications de prescription vers des femmes à risque. C'est à la même période qu'a été découverte la résistance à la protéine C activée par Dalhbäck *et al.* en 1993 (103) et son association à la mutation du Facteur V par Bertina *et al.* en 1994 (104). Il existe une diminution de la protéine S, et une résistance acquise à la protéine C activée (en dehors de la présence de la mutation Facteur V) induite par l'éthinyloestradiol, et plus importante lorsque l'éthinyloestradiol est associé aux progestatifs de 3^e génération.

La contraception hormonale œstroprogestative qui contient l'éthinyloestradiol, quelle que soit sa voie d'administration, augmente le risque d'accident thromboembolique veineux, ce qui impose une reconnaissance des contre-indications, et des facteurs de risque surajoutés. Son utilisation impose une information auprès des femmes des risques potentiels et de la façon de les identifier.

Le risque supplémentaire lié aux pilules de 3^e et 4^e générations est modéré, en l'absence d'autres facteurs de risque, car la thrombose est multifactorielle (rôle de l'obésité et de l'âge, de facteurs génétiques).

Cette constatation impose la détection des femmes à risque, et la recherche d'une thrombophilie biologique, non pas à titre systématique, mais en cas d'antécédent familial avant l'âge de 50 ans.

Une contraception œstroprogestative avec un progestatif de 2^e génération doit être proposée en première intention, tout en sachant qu'elle augmente aussi le risque de thrombose veineuse et que les contre-indications sont les mêmes que pour les 3^e et 4^e générations.

Les contre-indications aux œstroprogestatifs s'appliquent aussi bien aux pilules qu'aux patches ou anneaux vaginaux contenant cette association.

En cas de contre-indication aux œstroprogestatifs, une contraception non hormonale ou une contraception progestative seule sans addition d'œstrogène (comprimé, implant, dispositif intra-utérin) doit être proposée.

Une revue de la littérature systématique de Tepper *et al.* de 2016 (80) a trouvé, à partir d'une recherche sur PubMed jusqu'à janvier 2016, 26 études publiées évaluant les progestatifs sur le risque de thrombose veineuse ou artérielle (AVC et d'IDM).

Neuf études ont été sélectionnées qui incluaient les femmes ayant des maladies associées à un risque de thrombose (dont : lupus érythémateux, tabac, HTA, diabète, antécédents de thromboses, mutations thrombogènes, *post-partum*).

Vingt études ont été sélectionnées à partir de femmes sélectionnées dans la population générale sans risque connu de thrombose veineuse.

Concernant l'acétate médroxyprogestérone (DMPA)

Une étude de Bergendal *et al.* en 2014 a montré, chez 35 femmes ayant une mutation thrombogénique du facteur V de Leiden et qui utilisaient le DMPA, un risque significativement plus élevé d'avoir une thromboembolie que pour neuf femmes ayant également une mutation thrombogénique du facteur V de Leiden, mais qui ne recevaient pas de progestatifs (*odds ratio* 2,2, IC_{95%} 1,3-4) (105).

Une étude datant de 1998 de la *World Health Organization* (106) a observé une augmentation du risque de thrombose veineuse sans mettre en évidence une différence statistiquement significative chez les patientes fumeuses utilisant des progestatifs injectables (la plupart prenaient du DMPA) comparées aux patientes fumeuses ne recevant pas de progestatifs (*odds ratio* 2,2, IC_{95%} 0,7-7,3).

Une étude de Christiansen *et al.* de 2010 (107) a observé, à partir d'une cohorte de 12 patientes ayant un antécédent de thrombose veineuse et ayant utilisé un progestatif, que les femmes avaient un risque de récurrence de thrombose veineuse plus élevé. Ce résultat observé n'a pas atteint un degré de significativité statistique (chez les deux utilisatrices de DMPA) comparé au résultat observé chez les femmes ne prenant aucun progestatif (*odds ratio* 3,6, IC_{95%} 0,7-17,3).

Une étude de van Hylckama *et al.* de 2010 (108) a montré, chez 20 femmes recevant du DMPA, que le risque d'avoir une thromboembolie veineuse était augmenté statistiquement par rapport aux 20 patientes du groupe n'en recevant pas (OR 3,0, IC_{95%} 1,2-7,5). Il existe un biais dans cette étude, car la notion de l'utilisation en cours de progestatifs par les patientes durant le suivi de l'étude n'était pas précisée.

1.3 Les immunosuppresseurs et la contraception

Pour répondre à cette question, ont été sélectionnées les publications suivantes :

- lettre aux professionnels de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de juin 2018 (109) ;
- résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil publié par l'*European Medicines Agency* (EMA) de 2017 (110) ;
- résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil publié par l'*European Medicines Agency* (EMA) de 2016 (111) ;
- résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2013 (112) ;
- résumé des caractéristiques du produit de l'acide mycophénolate sodique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2013 (113) ;
- guide « mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique » pour les professionnels de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2016 (114) ;
- recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) de 2017 (115) ;
- recommandations du *Rare Renal* (RR) de 2016 (13) ;
- résumé des caractéristiques du produit du sirolimus de l'*European Medicines Agency* (EMA) de 2016 (116) ;
- résumé des caractéristiques du produit d'évérolimus de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2016 (117).

1.3.1 L'acide mycophénolate sodique et mycophénolate mofétil

► Le résumé des caractéristiques du produit

D'après la Lettre aux professionnels de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de juin 2018 (109)

Suite à une revue approfondie des données chez les patients de sexe masculin, les recommandations de l'EMA en matière de contraception datées de 2015 pour les médicaments à base de mycophénolate (Mycophénolate mofétil (MMF1) et acide mycophénolique (MPA)) viennent d'être actualisées.

Chez l'homme

Les données cliniques disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par un médicament à base de mycophénolate. Cependant, le MMF et le MPA sont génotoxiques et un risque ne peut pas être totalement exclu.

Aussi les **patients de sexe masculin** traités par un médicament à base de mycophénolate doivent être informés de ce risque **potentiel** qui conduit à l'utilisation préférable d'une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement, chez le **patient ou sa/ses partenaires féminines** (et non plus chez les deux).

Chez la femme en âge de procréer

Le risque tératogène en cas de traitement de la mère pendant la grossesse reste majeur. C'est pourquoi les médicaments à base de mycophénolate restent contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace. Ces médicaments sont également contre-indiqués chez les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Aussi, **pour les patientes susceptibles de procréer, au moins une méthode contraceptive efficace** doit être utilisée avant le début du traitement, pendant le traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'utilisation de deux méthodes contraceptives est recommandée, mais n'est plus obligatoire.

Contexte relatif à la sécurité d'emploi

Risque chez la femme enceinte

Le mycophénolate, indiqué pour prévenir un rejet de greffe, **est un tératogène majeur chez l'être humain connu** pour provoquer des fausses couches et des malformations congénitales en cas d'exposition au cours de la grossesse. Chez les femmes enceintes exposées, le mycophénolate entraîne 45 à 49 % de fausses couches et 23 à 27 % de malformations congénitales chez les nouveau-nés vivants.

Les médicaments à base de mycophénolate (MMF1 ou MPA) sont par conséquent contre-indiqués chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace. Le mycophénolate est également contre-indiqué chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée permettant de prévenir un rejet de greffe. De plus, avant de débiter un traitement par mycophénolate, les femmes en âge de procréer doivent disposer d'un test de grossesse négatif. Il est recommandé qu'un deuxième test de grossesse soit réalisé 8 à 10 jours plus tard pour confirmer la négativité du premier test.

Actualisation des recommandations concernant la contraception

Suite à une revue approfondie des données non cliniques et cliniques concernant les patients de sexe masculin ayant procréé alors qu'ils étaient traités par MMF et MPA, l'Agence européenne du médicament (EMA) a actualisé ses recommandations de 2015 en matière de contraception pour les médicaments à base de mycophénolate (MMF et MPA).

Bien que la quantité de mycophénolate présente dans le sperme n'ait pas été déterminée, les données issues des études chez l'animal montrent que la quantité maximale de mycophénolate susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un effet. Toutefois, il a été démontré, dans des études chez l'animal, que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant de peu les taux d'exposition thérapeutique chez

l'Homme ; le risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être totalement exclu.

L'EMA recommande désormais que les patients de sexe masculin ou leur/leurs partenaire(s) féminine(s) soient informés de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au minimum 90 jours suivant l'arrêt du traitement par mycophénolate. En cas de souhait de procréation, le patient doit en discuter avec son médecin prescripteur afin de décider du traitement le plus approprié. Il ne doit pas arrêter son traitement sans avis médical.

La recommandation précédente concernant l'utilisation chez les patients de sexe masculin d'un préservatif en plus de l'utilisation par leurs partenaires féminines d'une méthode contraceptive hautement efficace est supprimée du résumé des caractéristiques du produit car elle ne reflète pas le niveau de risque.

Les risques pour les femmes restent inchangés. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser **au moins une méthode contraceptive efficace** avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate. Toutefois, il est préférable d'utiliser deux méthodes contraceptives complémentaires afin de réduire le risque d'échec de la contraception.

Aussi, dans le cadre du parcours de soins des patients recevant un traitement par mycophénolate, il est fortement recommandé aux prescripteurs d'inclure, dans les courriers de liaison et/ou comptes rendus, les informations concernant ce risque et les mesures de prévention et de réduction de ce risque.

L'*European Medicines Agency* (EMA), en décembre 2017 (110), a actualisé les recommandations sur la contraception pour les femmes et les hommes recevant un traitement par mycophénolate utilisé pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe.

L'EMA a conclu que les données disponibles actuelles n'indiquent pas de risque de malformation ou d'avortement spontané quand le père prend du mycophénolate, bien que le risque de génotoxicité ne puisse pas être totalement exclu.

Pour les patients, l'EMA recommande maintenant que soit le patient, soit sa partenaire féminine utilise une contraception fiable durant le traitement par mycophénolate et pendant une période minimum de 90 jours après l'arrêt du traitement.

La précédente recommandation pour les patients qui devaient utiliser un préservatif en plus de leur partenaire utilisant une méthode efficace de contraception a été enlevée et ne reflète pas le niveau de risque.

Pour les patientes, le risque lié au mycophénolate est inchangé. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez des femmes enceintes et doit être réservé aux situations pour lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible pour prévenir le rejet de greffe d'organe.

De plus, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode fiable de contraception avant, pendant le traitement, et pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement. Deux méthodes de contraception sont à privilégier, mais ne revêtent plus un caractère obligatoire.

Information pour les patients et les professionnels de santé

Les recommandations ont été mises à jour pour gérer le risque de malformations ou d'avortements spontanés suivant le traitement avec du mycophénolate.

Les hommes ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception fiable pendant le traitement et pendant une période minimum de 90 jours après l'arrêt du traitement. (Il n'est plus nécessaire que les hommes et leurs partenaires féminines utilisent tous les deux une contraception).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable avant, pendant le traitement et durant 6 semaines après l'administration de la dernière dose de

mycophénolate mofétil. Deux méthodes de contraception sont à privilégier, mais ne revêtent plus un caractère obligatoire.

Il est rappelé aux patients et aux professionnels de santé que le traitement par mycophénolate ne doit jamais être utilisé chez une femme enceinte, à l'exception des situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible pour prévenir le rejet d'organe.

Les patients qui ont des questions doivent en parler à leur médecin. Les patients doivent recevoir du matériel d'information mis à jour et des conseils sur la contraception.

Selon le résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil publié par l'European Medicines Agency (EMA) de 2016 (111)

En raison du potentiel génotoxique et tératogénique du mycophénolate mofétil, les femmes en âge de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives fiables, avant de débiter le traitement par mycophénolate mofétil pendant leur traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement, à moins que l'abstinence ne soit le mode de contraception adopté.

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser le préservatif pendant le traitement et pendant une période minimum de 90 jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation du préservatif concerne tant les hommes en capacité de procréer que ceux ayant subi une vasectomie, car les risques associés au transfert de liquide séminal s'appliquent également aux hommes ayant subi cette intervention. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de patients masculins traités par mycophénolate mofétil d'utiliser un mode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 90 jours après l'administration de la dernière dose de mycophénolate mofétil (111).

Le résumé des caractéristiques du produit du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolate sodique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2013 a été modifié suite à la réévaluation européenne des données de l'AMM (112, 113).

Le mycophénolate mofétil dispose d'une indication en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes pour la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

L'acide mycophénolate dispose d'une indication en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique présentent comme contre-indication que le traitement par mycophénolate ne doit pas être initié chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas un moyen de contraception efficace. Il ne doit pas être initié chez les femmes en âge de procréer sans qu'un test de grossesse ait été réalisé, dont les résultats écartent tout risque d'utilisation involontaire en cours de grossesse.

Le RCP précise également que le mycophénolate est un tératogène humain puissant. En conséquence, le mycophénolate mofétil est contre-indiqué chez la femme enceinte, à moins qu'aucun autre traitement adapté n'existe pour prévenir un rejet du greffon. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent être informés des risques et respecter les recommandations exposées en rubrique 4.6 (par exemple, modes de contraception, test de grossesse) avant, pendant et après leur traitement par mycophénolate mofétil.

Dans les précautions, compte tenu du potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate mofétil, les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux modes de contraception fiables simultanément avant le début de leur traitement, pendant leur traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement, à moins que l'abstinence ne soit le mode de contraception adopté.

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser le préservatif pendant le traitement et pendant une période minimum de 90 jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation du préservatif concerne tant les hommes en capacité de procréer que ceux ayant subi une vasectomie, car les risques associés au transfert de liquide séminal s'appliquent également aux hommes ayant subi cette intervention. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de patients masculins traités par mycophénolate mofétil d'utiliser un mode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 90 jours après l'administration de la dernière dose de mycophénolate mofétil.

► **Selon le guide « Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique » pour les professionnels de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2016 (114)**

Le guide « Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique » pour les professionnels de santé de l'ANSM de 2016 a été conçu pour présenter les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse, ainsi que les mesures qui doivent être prises afin de réduire ces risques (114).

Avant l'instauration ou la poursuite d'un traitement par mycophénolate, les patients doivent être informés de l'augmentation du risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales associés à ce traitement.

Le mycophénolate est un tératogène majeur qui augmente le risque d'avortements spontanés (23 à 27 %) et de malformations congénitales (45 à 49 %) comparé aux autres immunosuppresseurs.

Les patients concernés par le risque tératogène du mycophénolate sont :

- les femmes enceintes ;
- les femmes susceptibles de procréer ;
- les partenaires féminines d'hommes sexuellement actifs, traités par mycophénolate (dont ceux ayant eu une vasectomie).

Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

Étant donné le potentiel génotoxique du mycophénolate, il est recommandé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant un traitement par mycophénolate.

Il est donc recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation de préservatifs s'applique à tous les hommes, y compris après une vasectomie, en raison du risque de passage du mycophénolate dans le liquide séminal.

De plus, il est recommandé aux partenaires féminines des patients traités d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate par le partenaire masculin.

► **Les recommandations traitant de la contraception abordant la prise de mycophénolate**

Les recommandations de la *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH)* de 2017 sur les interactions des médicaments (l'éthinylestradiol oral, l'acétate d'ulipristal pour la contraception en urgence) sur la contraception hormonale « *drug interactions with hormonal contraception* » (115) indiquent :

La concentration plasmatique de certains médicaments peut être modifiée par l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale.

L'éthinylestradiol sous forme orale peut augmenter les concentrations du tacrolimus. Les niveaux peuvent être surveillés par le spécialiste de la patiente, si nécessaire. Théoriquement, le tacrolimus peut également augmenter l'exposition au contraceptif hormonal. Les niveaux de ciclosporine peuvent être augmentés par les œstrogènes et les progestatifs. L'acétate d'ulipristal est prédictif d'une augmentation des concentrations d'évérolimus et de sirolimus.

Remarque

Pour les femmes utilisant des médicaments tératogènes, il est essentiel que les femmes en âge de procréer ou utilisant des médicaments avec un potentiel d'effets tératogéniques soient informées de la nécessité d'utiliser une contraception très efficace durant la période de traitement et également durant le délai recommandé après l'arrêt du traitement.

D'après les recommandations du *Rare Renal (RR)* de 2016 sur les hommes prenant des dérivés du mycophénolate et la grossesse suivant des recommandations du MHRA « *Recommendations for men taking mycophenolate derivatives and pregnancy following MHRA recommendations* » (13).

Cette recommandation indique également le mode de contraception pour les patients masculins traités par mycophénolate.

Les récentes actualisations pour le résumé des caractéristiques du produit sur les dérivés du mycophénolate incluent une information nouvelle pour les hommes ayant une sexualité active exposés à ces agents. Ces patients doivent utiliser des préservatifs durant leur traitement et durant les 90 jours ou les 13 semaines (respectivement) après l'arrêt de ces médicaments.

Les partenaires féminines des patients masculins traités par du mycophénolate mofétil ou de l'acide mycophénolique doivent utiliser une contraception très efficace durant la phase de traitement et durant 90 jours après la dernière dose.

Les hommes en âge de procréer prenant des dérivés du mycophénolate doivent être informés du risque théorique lié à l'exposition du fœtus au mycophénolate et des recommandations de contraceptions contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les risques théoriques du mycophénolate doivent être mis en balance dans une discussion individualisée avec le risque de conversion à un traitement immunosuppresseur alternatif sur l'état de la transplantation de rein.

1.3.2 Sirolimus (Rapamune)

Sirolimus est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe.

Le résumé des caractéristiques du produit du sirolimus (116) présente, dans la section traitant de la fertilité, grossesse, allaitement pour les femmes en âge de procréer : une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par sirolimus et pendant 12 semaines après l'arrêt de sirolimus (cf. Interactions).

Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sirolimus chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Sirolimus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par sirolimus et pendant 12 semaines après l'arrêt de sirolimus.

1.3.3 Évérolimus (Certican)

Le résumé des caractéristiques du produit d'évérolimus (Certican) (117) de l'ANSM indique, pour la fertilité, grossesse, allaitement : il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'évérolimus chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une embryofœtotoxicité (cf. Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Évérolimus ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par évérolimus, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Transplantations rénale et cardiaque

Évérolimus est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. En transplantations rénale et cardiaque, évérolimus doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

Transplantation hépatique

Évérolimus est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, évérolimus doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'évérolimus chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une embryofœtotoxicité (cf. Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Évérolimus ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par évérolimus, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

2. Version soumise aux parties prenantes en novembre 2017

Fiche Mémo Contraception pour les personnes transplantées (rein, foie, cœur)

Octobre 2017

Cette fiche mémo porte sur les méthodes contraceptives pouvant être utilisées chez les personnes transplantées (rein, foie, cœur).

Toute méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisit par et avec elle, en fonction de sa réalité quotidiennes et des éventuelles contre-indications. La méthode choisie peut évoluer au fil de la vie et des situations rencontrées par la femme et/ou le couple.

Méthodes contraceptives en cas de greffe d'organe non compliquée

Contraception combinée hormonale (forme orale, patch, anneau, injectable)	<ul style="list-style-type: none"> • Rein : autorisée en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2} • Foie : contre-indiquée chez les femmes avec un syndrome de Budd-Chiari • Cœur : à discuter
Progestatif seul (forme orale, implant, injectable)	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisé en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2}
Dispositif intra-utérin (cuivre, à libération de lévonorgestrel)	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisé pour la mise en place ou le maintien du dispositif intra-utérin en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2}
Méthode barrière (préservatifs, diaphragme, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisée. Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Il est donc nécessaire d'associer un préservatif à toute autre méthode contraceptive si une protection contre les IST/sida est recherchée.

1 Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). HAS, Juillet 2013, mise à jour Janvier 2015

2 Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. HAS, Juillet 2013

Cas particuliers

Chez les personnes transplantées traitées par mycophénolate

Le mycophénolate est contre-indiqué chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces. Etant donné le potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie.

→ Pour les femmes

Avant instauration ou poursuite d'un traitement par mycophénolate, il faut :

- informer sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit
- remettre le guide de l'ANSM sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit
- informer sur les différents moyens de contraception

Le formulaire d'accord de soins et de contraception doit être signé par le/la patient(e) et le prescripteur

Un test de grossesse (sanguin ou urinaire) doit être réalisé avant le début du traitement

→ Pour les hommes

Préservatif pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt du traitement, et pour la partenaire féminine : une contraception hautement efficace pendant le traitement et 90 jours après l'arrêt

Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus

Une contraception efficace doit être utilisée. Pour le sirolimus, la contraception doit être poursuivie 12 semaines après son arrêt.

Informations spécifiques sur les méthodes contraceptives

- L'acétate ulipristal peut augmenter les concentrations d'évérolimus et de sirolimus.
- La contraception hormonale combinée peut entraîner une augmentation des concentrations circulantes de sirolimus, de ciclosporine, de tacrolimus et des corticoïdes

Méthodes contraceptives en cas de greffe d'organe compliquée

	Rein		Foie		Coeur	
	Mise en place	Maintien	Mise en place	Maintien	Mise en place	Maintien
Contraception combinée hormonale (forme orale, patch, anneau, injectable)						
Progestatif seul (forme orale, implant, injectable)						
Dispositif intra-utérin (cuivre, à libération de lévonorgestrel)						
Méthode barrière (préservatifs, diaphragme, etc.)						

Définition des catégories des maladies par rapport à leur bénéfice /risque d'utiliser un mode de contraception

Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent sur le risque théorique ou démontré.
Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emportent généralement sur les avantages à utiliser la méthode contraceptive. La mise à disposition de la méthode nécessite un jugement clinique expert et /ou de se référer à un avis spécialiste de la contraception, étant donné que la méthode n'est généralement pas recommandée sauf s'il n'y a pas d'autres méthodes disponibles ou acceptables qui conviendraient mieux.
Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée

En savoir plus

Documents ANSM

- Guide pour les professionnels de santé. Risque de tératogénicité. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, Mars 2016
- Guide pour les patients. Informations sur les risques pour l'enfant à naître. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, Mars 2016
- Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux patientes susceptibles de procréer traitées par mycophénolate, ANSM, Mars 2016

Documents HAS

- Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). HAS, Juillet 2013, mise à jour Janvier 2015
- Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. HAS, Juillet 2013
- Document de synthèse. Méthodes contraceptives. Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. HAS, Mars 2013, mise à jour Septembre 2016

3. Avis des parties prenantes en novembre 2017

COMMENTAIRES SUR LA FORME	
Éléments (+)	Éléments (-)
<p>SFNDT Courte Code couleur facile à lire</p>	<p>SFNDT Quelques imprécisions et fautes d'orthographe</p>
<p>CMG Fiche très succincte et pratique</p>	<p>CMG La partie Cas particuliers peu explicite et « »</p>
<p>Renaloo Elle a le mérite d'être très simple et synthétique. Elle est clairement destinée aux professionnels de santé, pour lesquels elle propose l'essentiel de l'information, présentée de manière claire (en revanche, elle n'est pas adaptée aux patient-e-s). Les recommandations remettent largement à jour les connaissances sur ce sujet, à partir de données récentes. Il existe des différences notables par rapport aux pratiques habituellement observées.</p>	<p>Renaloo Les aspects essentiels liés à la place de la procréation dans les parcours des femmes transplantées sont absents de la fiche mémo. Or, si on prend l'exemple des jeunes femmes insuffisantes rénales :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lorsque leur maladie rénale est avancée, avec une fonction rénale détériorée, la grossesse est risquée et peut accélérer la détérioration rénale. On conseille donc souvent à ces femmes « d'attendre » ; 2. en dialyse, la probabilité de mener à bien une grossesse est très faible, avec un risque important pour la mère et l'enfant. On conseille donc encore une fois aux jeunes femmes dialysées d'attendre d'être greffées pour débiter une grossesse ; 3. la greffe, quant à elle, permet de mener à bien une grossesse dans des conditions correctes, même si le risque est un peu plus élevé que dans la population générale. Être greffée est souvent le seul espoir qu'ont ces femmes de pouvoir mener à bien une grossesse ; 4. la place des troubles sexuels des femmes ayant une maladie rénale, dialysées ou greffées, est peu documentée, mais les quelques études existantes montrent qu'ils sont très fréquents et le plus souvent non pris en charge. <p>Les durées d'attente de greffe étant en augmentation, en particulier pour les patients jeunes (par ex., en Île-de-France, pour une jeune femme de groupe B, de l'ordre de 7 ans), la période de dialyse avant la greffe peut s'avérer très longue. Une fois la greffe réalisée, les médecins recommandent en général d'attendre 1 à 2 ans avant d'envisager une grossesse.</p> <p>Enfin, le traitement antirejet est « à vie » (en tout cas pour la durée de survie du greffon, soit en médiane une quinzaine d'années). Rien de comparable, par exemple, avec un traitement contre l'acné (isotrétinoïne) dont la durée est de quelques mois et ne peut excéder 1 an.</p> <p>Dans « la vraie vie », lorsqu'une patiente greffée dont le</p>

	<p>traitement antirejet est tératogène souhaite mener à bien une grossesse, elle doit informer son transplanteur, qui va remplacer la ou les molécules incriminées par d'autres médicaments, moins efficaces contre le rejet de greffe ou présentant plus de risques de complications, mais utilisables sans conséquences majeures sur une durée limitée. Le <i>switch</i> doit se faire 3 mois avant l'arrêt de la contraception et pour toute la durée de la grossesse. Ensuite, le traitement sera à nouveau modifié. Il est possible de mener plusieurs grossesses durant une greffe.</p> <p>La place du désir de grossesse, associée à la longueur et à la complexité des parcours de ces femmes, doit donc être prise en compte, indépendamment de la question de la tératogénicité de certains antirejets, qui ajoutent une couche de complexité supplémentaire.</p> <p>Les questions relatives à la ménopause des femmes transplantées devraient également être abordées.</p> <p>Il est essentiel que ces recommandations HAS ne fassent pas l'impasse sur ces sujets et qu'elles soient établies avec une approche des parcours des patientes transplantées, incluant les enjeux liés à la procréation.</p> <p>Il serait utile qu'une version destinée aux patient-e-s soit déclinée de ce travail, dont le contenu serait établi avec les associations.</p> <p>Cela pourrait aussi conduire à envisager un travail plus approfondi sur contraception, sexualité, procréation, ménopause, et plus globalement sur la santé des femmes transplantées / insuffisantes rénales.</p> <p>Compte tenu de l'ampleur et de la complexité des problématiques liées à la contraception des femmes transplantées (information, tératogénicité, procréation, fertilité, parcours, etc.), ce format d'une fiche mémo semble insuffisant, et la mise en œuvre d'un groupe de travail (pluridisciplinaire + assos de patients) serait utile.</p> <p>Remarque : Renaloo a mis en place depuis 2 ans un groupe de travail spécifiquement sur le dossier du mycophénolate, qui comporte plusieurs expertes, professionnelles et patientes, extrêmement motivées et engagées sur ces questions, auxquelles il pourrait avantageusement être fait appel dans le cadre de ce travail (Elisabeth Elefant, Anne Gompel, Isabelle Heard, etc.).</p> <p>Ce groupe a notamment remis à jour, début 2017, les informations proposées par le site et destinées aux patientes « la greffe au féminin ».</p>
<p>France Rein</p>	<p>France Rein Un format « infographie » permettrait une lecture</p>

Format court recto / verso Présence de tableaux permettant une lecture simplifiée	simplifiée ainsi qu'un usage en tant que support de discussion professionnels / patient(e)s « pouvant » Il pourrait y avoir un intérêt que les deux tableaux indiquant les méthodes de contraception en cas de greffes « non-complicées » et en cas de greffes « complicées » aient des formes similaires (soit du texte / soit un code couleur)
CNGOF Claire et didactique	CNGOF Phrase sur interactions médicamenteuses potentielles et surveillance à ajouter Contraception progestative par acétate de médroxyprogestérone à individualiser par rapport aux autres contraceptions progestatives seules Ajout ligne contraception urgence
Société francophone de transplantation Le document résumé, fiche mémo, est agréable à lire Le premier tableau de synthèse est très clair. Il s'agit d'un document portant sur les différentes méthodes de contraception Parfois un peu répétitif, mais se lit globalement bien Très bien documenté	Société francophone de transplantation Dans tout le document, ajouter pancréas avec les autres organes Parfois un peu catalogue La comparaison avec des patients atteint de VIH ne me semble pas indiquée (page 45) La notion de double contraception non expliquée (et pourtant recommandée)
COMMENTAIRES « PRÉAMBULE »	
SFNDT Toute méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par et avec elle, en fonction de sa réalité quotidiennes	
FGCP Nous pourrions peut-être préciser : Toute méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par et avec elle en concertation avec le gynécologue et le service de transplantation.	
Renaloo Le préambule (ainsi que la suite du document) devrait mentionner la place du désir de grossesse dans ces parcours compliqués.	
France Rein Manque de visibilité sur la contraception masculine, la rédaction du préambule laisse supposer que la fiche ne vise que la contraception féminine alors que des recommandations sont faites pour les hommes traités par mycophénolate	
Société francophone de transplantation PRÉAMBULE TRES CLAIR Dans le préambule, je pense qu'il faut davantage insister sur l'éducation (thérapeutique ?) des patients Je pense donc que certains paramédicaux sont concernés par la problématique (sage-femme, infirmière de coordination, psychologue, etc.)	
COMMENTAIRES « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS DE GREFFE D'ORGANE NON COMPLIQUÉE »	
SFNDT Claire. Sauf pour le cœur. « à discuter » me semble difficile comme réponse dans une fiche mémo... 0 préciser	
FGCP En qui concerne le cœur : j'indiquerais « à discuter » avant la transplantation avec le gynécologue et le service de transplantation. Avoir une consultation spécifique avec le gynécologue pour le choix de la meilleure contraception possible et se soumettre à un suivi régulier.	
CMG Ne faut-il pas citer toutes les méthodes barrières et être exhaustif ? La question peut se poser aussi pour les spermicides	

<p>Renaloo</p> <p>La fiche devrait préciser ce qu'est une greffe compliquée / non compliquée.</p> <p>Il serait utile d'anticiper la modification de l'AMM quant aux recommandations pour la contraception des femmes sous mycophénolate (voir ANSM).</p> <p>Quid de la contraception d'urgence (3, 5 jours, DIU) ?</p>
<p>France Rein</p> <p>Un tableau à double entrée avec un code couleur pourrait avoir une valeur ajoutée. Malgré la répétition évidente des termes, il serait intéressant d'indiquer à chaque case quel organe est concerné</p>
<p>CNGOF</p> <p>Cœur : à discuter au cas par cas avec le cardiologue référent</p> <p>Ajouter en bas de page pour les contraceptions hormonales en dehors du DIU : Vérifier les interactions médicamenteuses potentielles avec la contraception choisie pouvant altérer soit l'efficacité de la contraception, soit l'efficacité du traitement immunosuppresseur.</p> <p>Dans la case « contraception combinée hormonale » : supprimer « injectable » car il n'y a pas encore d'œstroprogestatif injectable commercialisé en France, et en plus pas de données spécifiques dans la littérature médicale (dans les pays où ces formes galéniques sont commercialisées).</p> <p>Ne serait-il pas utile d'ajouter une ligne sur la contraception d'urgence ?</p> <p>Préciser la notion de progestatifs seuls (microprogestatifs (per os ou implant ou DIU au lévonorgestrel) / versus macroprogestatif), et, comme suggéré dans les remarques générales, différencier l'acétate de médroxyprogestérone injectable (seul macroprogestatif ayant l'AMM en contraception) des autres. En effet, contrairement aux autres contraceptions progestatives seules ayant l'AMM en contraception, l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone injectable est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux au moins identique à celui des contraceptions œstroprogestatives de 2^e génération (cf. références bibliographiques dans les commentaires sur le rapport d'élaboration).</p> <p>N'aurait-il pas fallu présenter ce tableau en affichant les codes couleurs comme celui « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS DE GREFFE D'ORGANE COMPLIQUÉE » ?</p>
<p>Société francophone de transplantation</p> <p>Le tableau est très clair</p> <p>Si on ajoute le pancréas qui n'est pas évoqué dans le mémo, je pense qu'il faut indiquer, pour la méthode contraception combinée hormonale, une contre-indication pour la greffe de pancréas, car les transplantés du pancréas ont un risque cardiovasculaire élevé</p> <p>Page 16 : idéalement, il faut attendre 2 ans (risque accru de complication pour une grossesse entre la 1^{re} et la 2^e année)</p> <p>Page 17 : le risque tératogène théorique pose, à mon avis, un problème : ceci est, en théorie, aussi vrai pour le médicament de substitution, l'azathioprine (inhibiteur de bases puriques)</p>
<p>COMMENTAIRES « CAS PARTICULIERS »</p>
<p>Conseil national professionnel Hépatogastro-Entérologie (CNP-HGE)</p> <p>Une transplantation hépatique pour adénome/adénomatose hépatique devrait être considérée comme contre-indication formelle à la contraception combinée hormonale</p>
<p>SFNDT</p> <p>Chez les personnes transplantées traitées par mycophénolate mofétil ou sodique</p> <p>le début du traitement par mycophénolate, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement par mycophénolate, par plateformes (à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Transplantation. 2017 Jul;101(7):e214-e217. doi: 10.1097/TP.0000000000001747. 2- Obstetric and Neonatal Outcome of Pregnancies Fathered by Males on Immunosuppression After Solid Organ Transplantation Moreken et al. AJT 2015 : pas plus de malformations chez les enfants issus de père transplanté 2 463 opère versus population norvégienne (cohorte avec traitement non précisé et sur grande période) <p>Un commentaire plus nuancé serait à mon sens pertinent</p> <p>Par ailleurs, comme il a été signalé aux assises de la transplantation, l'indice de Pearl n'est pas modifié par l'association de deux méthodes contraceptives. Est-il donc nécessaire de préciser deux méthodes contraceptives hautement efficaces ?</p> <p>Idem : bien préciser arrêt MMF « pour autre traitement » ou en accord avec médecin référent.</p>

<p>Pour les hommes : Sur quels critères l'ASNM déclare que : « tous les hommes sexuellement actifs (dont ceux ayant eu une vasectomie) doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement par mycophénolate et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt du traitement, et pour la partenaire féminine : une contraception hautement efficace pendant le traitement et 90 jours après l'arrêt » ?</p> <p>« le mycophénolate pourrait passer dans le sperme ». Les données non cliniques suggèrent des effets génotoxiques potentiels avec le mycophénolate à des doses dépassant l'exposition clinique typique. Myfortic (mycophénolate sodium) product monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc; Dorval, Quebec: 2014.</p> <p>Les données des études de registre NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry, États-Unis) évaluant les issues de la grossesse avec une exposition paternelle au mycophénolate n'ont pas identifié de risque accru de résultats indésirables chez le nouveau-né.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jones A et al., Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. Prog Transplant, 2013 ont rapporté 208 grossesses engendrées par 152 hommes transplantés prenant du mycophénolate. Résultats similaires à ceux de la population générale, taux d'avortement spontané (6,8 % contre 17,1 %), prématurité (10,8 % contre 12,18 %) et malformations congénitales (3,1 % contre 3,0 %) 2. Armenti VT et al., Pregnancy after transplantation. Transplant Rev. 2008 ; cette publication antérieure au NTPR a rapporté que les résultats de grossesse avec exposition paternelle au mycophénolate étaient similaires à ceux de la population générale. 3. Midtvet K et al., Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. Transplantation 2017. Conclusion : Paternal exposure toMPA did not increase the risk of adverse birth outcomes in children fathered by male kidney transplanted patients. These results are reassuring and support the continuation of paternal MPA treatment before, during, and after conception. <p>De plus : tous les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement par mycophénolate <u>et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt du traitement</u>. Cette phrase peut être mal interprétée par le transplanté : en effet, un homme ayant un fort désir d'avoir un enfant est décédé après avoir arrêté le mycophénolate. Les données cliniques disponibles ne corroborent pas un risque accru d'issue défavorable de la grossesse avec une exposition au mycophénolate paternel supérieure à ce qui est observé dans la population générale. Certes, une information doit être délivrée sur un risque potentiel d'issues défavorables de grossesse pas supérieur à ce qui a été rapporté dans la population générale, en n'omettant pas de décliner les risques inhérents à la modification d'un traitement immunosuppresseur.</p>
<p>FGCP</p> <p>Il faudrait peut-être souligner que le mycophénolate est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sauf si pas d'alternatives thérapeutiques pour prévenir le rejet ; - sauf si utilisation d'une méthode contraceptive hautement efficace ; - sauf si le test de grossesse en cours est positif.
<p>CMG</p> <p>Si nous parlons des femmes, il est inutile de mettre <u>le patient</u> dans la phrase suivante : doit être signé par le/la patient(e). Il existe une confusion possible dans la formulation des deux paragraphes : pour les femmes, pour les hommes. Dans chacun, il est question du patient et du partenaire, mais ceci n'est pas exprimé clairement.</p>
<p>Renaloo</p> <p>En cas de début de grossesse non souhaitée d'une femme prenant ces antirejets, quelles recommandations ? Place de l'IVG thérapeutique ?</p> <p>Renaloo a réalisé une enquête en 2016, auprès d'une centaine de femmes transplantées en âge de procréer sous mycophénolate. Elle montre notamment que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un tiers des répondantes ignorent la tératogénicité de leur traitement antirejet ; - environ la moitié utilisent la pilule comme moyen de contraception, 12 % un stérilet et près de 30 % le préservatif masculin. Seulement deux femmes portaient un implant contraceptif ; - plus de 15 % des femmes n'utilisent aucun moyen de contraception, sans qu'il soit pour autant clair qu'elles aient ou non une activité sexuelle. <p>Ces chiffres devraient conduire à ce que la place de l'information et de l'ETP soit évoquée dans le document.</p>
<p>CNGOF</p> <p>Fiche Mémo → pas de commentaire supplémentaire</p> <p>Concernant le renvoi à la fiche de l'ANSM et au contrat qui doit être signé par les patientes, cette fiche fait état de la nécessité d'une « double contraception » ; néanmoins, cette pratique semble excessive et surtout peu réalisable en</p>

<p>pratique ; nous pensons qu'il faudrait moduler un peu ce point ; et ce d'autant qu'il se base sur un niveau de preuves plutôt faible.</p>
<p>Société francophone de transplantation</p> <p>Je ne vois pas pourquoi les mesures sont différentes pour le mycophénolate à comparer avec le sirolimus ou l'évérolimus.</p> <p>Je ne comprends pas pourquoi les patients qui ont une contraception par DIU qui est la plus efficace devraient avoir une double contraception, et sur quoi repose cette recommandation.</p> <p>Dans le document long de la HAS, il est indiqué, pour le mycophénolate, page 31 :</p> <p>1. Sur le mycophénolate</p> <p>Prenant en compte les risques tératogéniques du mycophénolate, il est recommandé qu'une contraception appropriée comprenne :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ● <input type="checkbox"/> un dispositif intra-utérin seul ; ○ ● <input type="checkbox"/> une ligation des trompes, une vasectomie du partenaire ; ○ ● <input type="checkbox"/> une association d'une méthode contraceptive hormonale et d'une méthode de barrière ; ○ ● <input type="checkbox"/> l'association de deux méthodes de barrière. <p>On devrait reprendre ces termes, et non pas ce qui est proposé.</p> <p>Remettre le guide de l'ANSM sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit. Ce guide est illisible pour la majorité des patientes. On peut donc le remettre, mais je ne vois pas le sens. Le formulaire d'accord de soins et de contraception doit être signé par le/la patient(e) et le prescripteur. Le formulaire qui a été proposé initialement par la HAS a été considéré comme inacceptable par les professionnels de la transplantation et les patientes. Si ce formulaire n'a pas été modifié, je ne suis pas d'accord sur les termes proposés.</p> <p>A propos des hommes, il n'y aucune donnée dans la littérature qui montre que le mycophénolate induit un risque tératogène pour les enfants conçus par les hommes transplantés. Il y a même une étude qui ne montre pas de sur-risque.</p> <p>Même si les caractéristiques du produit recommandent une contraception chez les hommes sous mycophénolate mofétil, je suis en désaccord quant au fait que la fiche mémo de la HAS contienne ces recommandations ne reposant sur aucune donnée. <i>Cela a été longuement débattu lors des assises de la transplantation.</i></p> <p>Page 31 : il est recommandé sur le MMF : un DIU seul (cela va à l'encontre de la recommandation d'une double contraception).</p>
<p>COMMENTAIRES « INFORMATIONS SPÉCIFIQUES SUR LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES »</p>
<p>SFNDT</p> <p>- Peut-être suggérer un dosage du traitement immunosuppresseur</p> <p>Pour acétate, bien préciser que c'est une augmentation des doses circulantes d'EVRL</p>
<p>Renaloo</p> <p>Impact sur la fertilité</p> <p>Il existe une présomption d'un impact fort du mycophénolate sur la fertilité des femmes.</p> <p>Aux États-Unis, le taux de grossesse des femmes transplantées a été divisé par trois entre 1990 et 2000. Leur fertilité rejoint désormais celle des femmes dialysées. L'inflexion négative est intervenue à partir de 1995, et correspond à l'arrivée sur le marché et au recours large au mycophénolate.</p> <p>Cet impact sur la fertilité est totalement démontré, chez l'homme et la femme, pour les inhibiteurs de mTOR, et il n'est pas toujours réversible après l'arrêt du traitement.</p> <p>Des patients jeunes, ayant des projets de procréation, se voient pourtant prescrire ces molécules sans information particulière sur ces risques et les conséquences à long terme.</p>
<p>CNGOF</p> <p>1) Fiche Mémo : ajouter l'effet neutre de la contraception d'urgence au lévonorgestrel</p>
<p>Société francophone de transplantation</p> <p>Page 46 : il est recommandé de débiter la double contraception 4 semaines avant la prescription de MMF : ceci est impossible (en tout cas, en cas de donneur cadavérique).</p>

COMMENTAIRES « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS DE GREFFE D'ORGANE COMPLIQUÉE »

FGCP

Le préservatif semble le plus recommandé pour les greffées du cœur, mais est-il toujours fiable ?

Je pense que seuls les gynécologues et le cardiologue du suivi post-greffe peuvent conseiller la femme qui désire un enfant.

Il faut peser les risques pour la femme greffée et pour l'enfant à naître.

France Rein

Le tableau à double entrée est très pratique, ainsi que l'indication des organes. En revanche, le code couleurs vert / jaune / orange / rouge peut fausser l'appréciation du lecteur, car il est généralement admis que la couleur verte, dans ce cas, signifie « aucun problème », alors que le rapport indique : « *Ces méthodes ne peuvent pas être utilisées constamment et correctement en raison du taux d'échec relativement élevé de l'utilisation au long cours de ces méthodes.* »

CNGOF

Il faut séparer la contraception progestative seule injectable compte tenu des données récentes sur le risque thromboembolique veineux et probablement utiliser la couleur orange pour rein et foie, et rouge pour le cœur.

Dans la case « contraception combinée hormonale » : supprimer « injectable » car il n'y a pas encore d'œstroprogestatif injectable commercialisé en France, et, en plus, pas de données spécifiques dans la littérature médicale (dans les pays où ces formes galéniques sont commercialisées).

Société francophone de transplantation

La définition de greffe d'organe compliquée n'est pas précise, et cela minore l'intérêt du tableau proposé.

Je ne comprends pas pourquoi la mise en place d'un DIU est de catégorie 3 et son maintien de catégorie 2 pour tous les organes greffés

Page 66 : le risque thromboembolique est probablement plus élevé que dans la population générale

Les patients greffés sont atteints d'une insuffisance rénale chronique qui, *per se*, constitue un facteur de risque vasculaire très important

Page 70 : Les recommandations sont basées sur l'évaluation de l'ANSM. L'absence de toute donnée réelle sur la tératogénécité chez l'homme (contrairement à la femme) mérite d'être rapportée.

Il n'y a pas de données dans la littérature sur cette tératogénécité chez l'homme (qui existe théoriquement avec d'autres médicaments où il n'y a pas de telles recommandations)

AUTRES COMMENTAIRES

CMG

Les « où » dans les catégories 1 et 2 manquent d'accent.

France Rein

Concernant les associations de patients, leur participation à l'élaboration de ces documents est importante, voire nécessaire. Cependant, il n'est pas simple de réunir dans un délai de 3 semaines des patients présentant le niveau de connaissance requis et/ou le profil médical pertinent, particulièrement lorsque le document de travail dépasse les 80 pages.

Afin que la contribution des patients soit possible et efficace, il faudrait, dans la mesure du possible, envisager des temps de travail un peu plus longs, ou une version vulgarisée / résumée du rapport.

CNGOF

Concernant le renvoi à la fiche de l'ANSM et au formulaire d'accord de soins qui doit être signé par les patientes, cette fiche fait état de la nécessité d'une « double contraception », notion qui semble excessive, et surtout peu réalisable.

Société francophone de transplantation

La différence entre contraception en raison d'un risque tératogène et une protection contre une IST pourrait être soulignée dans le préambule.

COMMENTAIRES SUR LE RAPPORT D'ÉLABORATION

CMG

Rapport très complet, néanmoins un peu lourd à la lecture afin d'en extraire une synthèse.

France Rein

Rapport très complet et documenté, dommage que nous n'ayons pas pu en disposer plus en amont.

CNGOF

Revue de la littérature exhaustive reprenant les recommandations où certaines discordances entre ces différentes recommandations sont évoquées.

Il est dommage que l'utilisation des macroprogestatifs per os (prégnanes et norprégnanes), même s'ils sont hors AMM en contraception, ne soit pas évoquée ; dans les situations difficiles, notamment sur le plan cardiovasculaire, ils peuvent être très utiles en pratique, et ce d'autant que le pouvoir antigonadotrope (et donc contraceptif) de ces macroprogestatifs est largement démontré (malgré l'absence d'AMM en contraception). Voir, pour revue, le consensus de la SFE (**Gourdy** et al. Ann Endocrinol (Paris), 2012).

Il n'existe pas de dispositif intra-utérin (et d'ailleurs aucune méthode contraceptive hormonale) contenant de la progestérone. Ce sont des progestatifs ; et, en France, à ce jour, concernant les dispositifs intra-utérins, il s'agit uniquement du lévonorgestrel : donc à corriger p. 20, p. 30.

p. 21 : ajouter cancer sensible à l'œstrogène et/ou à la **progestérone** ...

p. 22 : évite le premier passage hépatique ?? à discuter

p. 24 : 2^e paragraphe : l'implant à l'étonogestrel ne comporte pas le même profil de risque bénéfique que l'acétate de médroxyprogestérone-retard : cette dernière contraception par voie injectable multiplie le risque de thrombose veineuse par trois (WHO 1998, Van Hylckama Vlieg 2010, Bergandal 2014). Cette donnée est importante à signifier et avait d'ailleurs été malheureusement mise de côté dans les précédentes fiches HAS sur la contraception chez les femmes présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.

p. 24 : l'anneau vaginal ne minimise pas les effets de l'EE notamment sur le risque veineux (Sitruk-ware 20... Tepper 2016).

p. 28, paragraphe 4, 3^e ligne : êtes-vous bien sûr qu'il s'agit du risque thrombopénique et pas plutôt thromboembolique ?

p. 32 : étude de Ramhendar seulement 11 femmes : à préciser.

p. 46, paragraphe la contraception œstroprogestative, 1^{re} ligne : ces contraceptifs contiennent de l'éthinylestradiol (ajouter ou de l'œstradiol naturel)

p. 50 : tableau certaines pilules au désogestrel seul sont remboursées, tableau ambigu

p. 52 : augmentation du risque veineux avec le DEPO PROVERA (voir commentaire plus haut)

p. 52 : anneau vaginal : le risque thromboembolique serait soit identique aux formes orales de 3^e génération pour certains auteurs (Lidegaard et al. BMJ, 2012, Plu-Bureau, 2013 ; Tepper, 2016), soit identique à celles de 2^e génération pour d'autres auteurs (ANSM, 2013 ; Sidney et al. Contraception, 2012 ; Dinger et al. Obstet gynecol, 2013 ; Bergandal et al. Obstet Gynecol, 2014).

p. 53 : patch : le risque thromboembolique serait identique aux formes orales de 3^e génération (Plu-Bureau, 2013 ; Tepper, 2016).

p. 62, dernier paragraphe : la phrase s'entend par rapport aux contraceptifs combinés de 3^e génération. Le risque est un peu plus élevé par rapport à ceux de 2^e génération.

p. 62 : remplacer mg par microg avant éthinylestradiol.

p. 62 : est-ce utile de parler des contraceptifs contenant de la noréthindrone, sachant qu'ils ne sont plus commercialisés en France ? A supprimer, à notre avis.

p. 67 : 2^e paragraphe : enlever « d'injections trimestrielles » (augmentation du risque thromboembolique)

Société francophone de transplantation

Le rapport d'élaboration est mal traduit, ce qui rend sa lecture longue, laborieuse, et certaines phrases prêtent à confusion.

Il faut garder à l'esprit que le traitement immunosuppresseur est souvent vital et que l'obligation de changer un tel traitement chez des greffés (du rein, du cœur, du foie ou tout autre organe) en vue d'un projet de maternité ou de paternité peut entraîner potentiellement un risque de perte de greffon. Ainsi, la recommandation aussi ferme sur la conduite du MMF, spécifiquement chez les hommes, mérite, à mon avis d'être plus nuancée.

4. Version soumise aux parties prenantes en juin 2018

Fiche Mémo

Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon)

Juin 2018

Cette fiche mémo porte sur les méthodes contraceptives pouvant être utilisées chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur).
Les patientes doivent recevoir une information sur les différents modes de contraception à utiliser dès que la greffe est envisagée.
Toute méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par et avec elle, en concertation avec le gynécologue et le service de transplantation en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications. La méthode choisie peut évoluer au fil de la vie et des situations rencontrées par la femme et/ou par le couple.

En cas de greffe d'organe non compliquée

Méthodes contraceptives

Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le sida. Il est donc nécessaire d'associer un préservatif à toute autre méthode contraceptive si une protection contre les IST est recherchée.

<p>Contraception oestroprogestative (forme orale, patch, anneau,)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rein : autorisée en respectant les contre-indications de la population générale.^{1,2} • Foie : contre-indiquée chez les femmes avec un syndrome de Budd-Chiari et en cas de transplantation hépatique pour adénome/adénomatose hépatique. • Cœur : à discuter au cas par cas avec le gynécologue et le cardiologue référent. • Poumon : autorisée en respectant les contre-indications de la population générale.^{1,2}
<p>Progestatif seul (forme orale microprogestative, implant à l'étonogestrel, acétate de médroxyprogestérone injectable)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisé en respectant les contre-indications de la population générale.^{1,2}
<p>Dispositif intra-utérin (au cuivre, à libération de lévonorgestrel)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisé pour la mise en place ou le maintien du dispositif intra-utérin en respectant les contre-indications de la population générale.^{1,2}
<p>Méthode barrière : (préservatifs, diaphragme et cape associés à un spermicide)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisée

¹ Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). HAS, 2017

² Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. HAS. Juillet 2013

En cas de greffe d'organe non compliquée (suite)

Cas particuliers

- **Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus**

Une contraception efficace doit être utilisée. Pour le sirolimus, la contraception doit être poursuivie 12 semaines après son arrêt

- **Chez les femmes transplantées traitées par mycophénolate mofétil ou sodique**

Le mycophénolate est contre-indiqué chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode contraceptive efficace. Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement par mycophénolate, pendant ce traitement, ainsi que 6 semaines après son arrêt, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation de 2 méthodes complémentaires de contraception est à privilégier, mais non obligatoire.

Avant instauration ou poursuite d'un traitement par mycophénolate, il faut :

- informer sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit ;
- remettre le guide de l'ANSM sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit ;
- informer sur les différents moyens de contraception.

Le formulaire d'accord de soins et de contraception doit être signé par le/la patient(e) et le prescripteur.

Un test de grossesse (sanguin ou urinaire) doit être réalisé avant le début du traitement.

→ **Cas particuliers d'un couple où l'homme prend du mycophénolate mofétil ou sodique** : il est recommandé que l'un ou l'autre des partenaires utilise une contraception efficace pendant la durée du traitement et jusqu'à au moins 90 jours après son arrêt. Il n'y a pas de preuve à ce jour de l'existence d'un risque de malformations ou de fausses couches lorsque le père a pris du mycophénolate, mais le risque de génotoxicité ne peut pas être complètement exclu.

Informations spécifiques sur les méthodes contraceptives

- Il est recommandé de vérifier les interactions médicamenteuses potentielles avec la contraception choisie pouvant altérer l'efficacité de la contraception ou du traitement immunosuppresseur.
 - L'acétate ulipristal peut entraîner une augmentation des doses circulantes d'évérolimus et de sirolimus.
 - La contraception oestroprogestative peut entraîner une augmentation des concentrations circulantes de sirolimus, de ciclosporine, de tacrolimus et des corticoïdes. Il est recommandé de mesurer le dosage du traitement immunosuppresseur.
- L'efficacité des préservatifs et des autres méthodes de barrières lors d'une utilisation au long cours présente un taux d'échec élevé. Les méthodes de barrière ne constituent pas une méthode fiable de contraception si elles sont utilisées comme seule méthode contraceptive.
- L'acétate de médroxyprogestérone peut entraîner un risque de thrombose veineuse.³
- Il est recommandé de prendre en compte le risque augmenté de thrombose lors de la prescription d'une forme orale de contraception oestroprogestative chez les patientes ayant eu une greffe de poumon.

³ L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle, une augmentation de la tension artérielle, une modification des tests hépatiques, un diabète ou une obésité. Aucun lien de causalité entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable utilisé en contraception et la survenue d'évènements thrombo-emboliques veineux ou artériels n'a été établi à ce jour. - RCP de l'ANSM de 2015 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213820.htm>

Méthodes contraceptives en cas de greffe d'organe compliquée : échec (aigu ou chronique), rejet ou allogreffe cardiaque vasculopathie

	Rein / Foie		Cœur / Poumon	
	Mise en place	Maintien	Mise en place	Maintien
Contraception oestroprogestative (forme orale, patch, anneau,)				
Progestatif seul (forme orale, implant à l'étonogestrel: injectable à l'acétate de médroxyprogestérone)				
Dispositif intra-utérin (cuivre, à libération de lévonorgestrel)				
Méthode barrière (préservatifs, diaphragme et cape associés à un spermicide)				

Méthodes contraceptives en cas d'urgence (en respectant les contre-indications de la population générale)

	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre	Progestatif à l'acétate d'ulipristal	Progestatif au lévonorgestrel	Contraception oestroprogestative orale
Greffe non compliquée				
Greffe compliquée : échec (aigu ou chronique), rejet ou allogreffe cardiaque vasculopathie)				

Définition des catégories des maladies par rapport à leur bénéfice/risque d'utiliser un mode de contraception

Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent sur le risque théorique ou démontré.
Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emporte généralement sur les avantages à utiliser la méthode contraceptive. La mise à disposition de la méthode nécessite un jugement clinique expert et /ou de se référer à un avis spécialiste de la contraception, étant donné que la méthode n'est généralement pas recommandée sauf s'il n'y a pas d'autres méthodes disponibles ou acceptables qui conviendraient mieux.
Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée

En savoir plus

Documents ANSM

- Guide pour les professionnels de santé. Risque de tératogénicité. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, Mars 2016
- Guide pour les patients. Informations sur les risques pour l'enfant à naître. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, Mars 2016
- Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux patientes susceptibles de procréer traitées par mycophénolate, ANSM, Mars 2016
- EMA 2017 Mycophenolate: updated recommendations for contraception for men and women

Documents HAS

- Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). HAS, 2017
- Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. HAS, Juillet 2013
- Document de synthèse. Méthodes contraceptives. Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. HAS, 2017

5. Avis des parties prenantes en août 2018

COMMENTAIRES SUR LA FORME	
Éléments (+)	Éléments (-)
<p>Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire La fiche est courte, claire et précise, concise</p>	<p>Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire Suggestion : code couleur avant les tableaux, peut-être en le faisant plus petit ? et en précisant d'où il vient (CDC et/ou OMS) SIDA est un acronyme, donc le mot doit s'écrire en lettres majuscules (Syndrome d'Immuno-Déficiência Acquisée)</p>
COMMENTAIRES « CONTRACEPTION EN CAS DE GREFFE DU POUMON »	
<p>Conseil national professionnel Hépato-Gastro-Entérologie (CNP HGE) Le fait de rajouter la greffe pulmonaire n'est pas à même de modifier le seul et unique commentaire que nous avons fait.</p> <p>Collège de médecine générale (CMG) Le Collège de la médecine générale vous remercie pour votre sollicitation concernant son avis sur le document : Contraception pour les personnes transplantées (rein, foie, cœur, poumon). Le Collège de la médecine générale a relu avec attention les documents et n'apporte pas de remarques en ce qui concerne l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité des messages.</p> <p>La Fédération France greffe cœur et/ou poumons Je n'ai pas de commentaire à ajouter.</p> <p>La Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT) Comme convenu, voici les remarques proposées par les deux relecteurs de la commission Transplantation de la SFNDT et que j'ai également moi-même relues. Il y a une fiche avec des commentaires et un fichier .pdf avec directement dedans la correction de coquilles et surtout des commentaires notamment en ce qui concerne la cas particulier des hommes que je vous engage à lire, car ils ne vont pas exactement dans le sens des recommandations et proviennent d'un équipe ayant travaillé sur le sujet (Pr Hurault de Ligny à Caen). Si vous avez des problèmes pour lire le document, n'hésitez pas à revenir vers moi (utiliser ACROBAT READER DC plutôt que « Aperçu »). Merci de nous tenir informés de la suite donnée à ce travail et à ces remarques.</p> <p>La Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT) Comme convenu après notre conversation téléphonique, les précisions suivantes : - l'ulipristal acétate peut augmenter l'exposition à la ciclosporine, au tacrolimus, au sirolimus et à l'évérolimus à la place de "aux inhibiteurs de la calcineurine et aux rapamycines" s'il est administré en même temps par voie orale - le chapitre ulipristal devrait être placé après le chapitre commençant par "La contraception œstroprogestative peut entraîner" - Pour mes autres propositions, il n'y a pas eu de remarques particulières.</p>	
COMMENTAIRES « PRÉAMBULE »	
<p>Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire Il manque « poumon » Le préservatif est un moyen de contraception d'une part, et c'est également une protection efficace contre les IST. La première phrase est peu claire ou inexacte dans le sens où une contraception ne s'exerce pas sur le risque d'IST mais sur le risque de grossesse non désirée. On modifierait pour quelque chose comme « seule méthode de contraception qui soit également une protection efficace contre le risque de transmission des IST, y compris le VIH ». Ce n'est pas le SIDA qu'on transmet mais le VIH, le SIDA est un syndrome. Dans la deuxième phrase, remplacer « nécessaire » par « indispensable ».</p>	
COMMENTAIRES « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS DE GREFFE D'ORGANE NON COMPLIQUÉE »	
<p>Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire « Il est recommandé de mesurer le dosage du traitement immunosuppresseur » est un peu ambigu. Suggestion : « Il est recommandé de mesurer régulièrement le taux sanguin des immunosuppresseurs » « L'acétate de médroxyprogestérone peut entraîner un risque de thrombose veineuse ». Suggestion : « L'acétate de</p>	

médorogestérone peut entraîner un risque de phlébite et d'embolie pulmonaire ».

COMMENTAIRES « CAS PARTICULIERS »

Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT)

« *le/la patient(e)* » : Le mari d'une transplantée peut signer à sa place?

« *Cas particuliers d'un couple où l'homme prend du mycophénolate mofétil ou sodique* » : OK

Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Titre à revoir (surtout orienté cœur ?), échecs ?

Méthodes contraceptives en cas de greffe d'organe compliquée : échec (aigu ou chronique), rejet ou allogreffe cardiaque vasculopathie

COMMENTAIRES « INFORMATIONS SPÉCIFIQUES SUR LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES »

Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT)

Est-il vraiment utile d'insérer ce paragraphe ? Surtout que la prise de ce médicament ne doit pas être fréquente chez les transplantées

Attention :

1- ulipristal acétate comme écrit dans le Vidal ou acétate d'ulipristal et non pas acétate ulipristal

2- l'ulipristal acétate peut augmenter l'exposition à la ciclosporine s'il est administré en même temps par voie orale.

Explication: la ciclosporine est un substrat de la P-glycoprotéine et l'ulipristal est un inhibiteur de la P-gp dans la paroi gastro-intestinale au moment de son absorption

Pourquoi sirolimus uniquement ? Ne faudrait-il pas écrire : l'ulipristal acétate peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine et aux rapamycines s'il est administré en même temps par voie orale ?

- Mal dit : recommandé de doser ces immunosuppresseurs dans le sang

Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Le renvoi 3 est peu clair. Dans la note de bas de page, deux phrases se succèdent dont le contenu est contradictoire. Il faut peut-être supprimer la deuxième phrase ?

COMMENTAIRES « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS DE GREFFE D'ORGANE COMPLIQUÉE »

Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Inverser l'ordre des tableaux pour donner d'abord le code de lecture et son origine (CDC et/ou OMS) puis les tableaux codés en couleur qui, par ailleurs, sont très beaux

Préciser « allogreffe cardiaque compliquée de vasculopathie » ou alors « vasculopathie » seule, d'autres greffes d'organes solides se compliquent de vasculopathie, le PRES syndrome est une forme de vasculopathie liée aux inhibiteurs de calcineurines, donc choisir si c'est bien la vasculopathie liée à la greffe cardiaque ou si ce sont toutes les vasculopathies qui sont susceptibles d'être ciblées.

COMMENTAIRES « MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN CAS D'URGENCE »

Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Il faudrait préciser le contexte de la contraception en urgence : rapport récent avec risque de grossesse non désirée et /ou soumise à un risque élevé de tératogénicité alors qu'oubli de pilule ou autre

COMMENTAIRES « DÉFINITION DES CATÉGORIES DE MALADIES »

AUTRES COMMENTAIRES

COMMENTAIRES SUR LE RAPPORT D'ÉLABORATION

Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Dépend de l'usage qui en sera fait, fastidieux, peu synthétique.

À partir de la page 20, il y a une erreur qui se répète dans quelques tableaux successifs qui comportent deux fois une colonne intitulée de la même manière alors qu'il s'agirait plutôt de greffe non compliquée versus greffe compliquée

Manque une partie de biblio ou de questionnement sur les implants sous-cutanés dont l'une des autres complications que l'on ne

voit jamais apparaître ici sont les migrations y compris vers le système vasculaire ; certains implants ont été repêchés dans des artères pulmonaires voire dans du parenchyme pulmonaire périphérique : quid du risque de thrombose (c'est un corps étranger) ou du risque infectieux dans du parenchyme pulmonaire ?

Page 27 : inverser les deux sous-colonnes pour les greffes non compliquées d'abord, puis les greffes compliquées

Page 42 : même remarque, inverser les lignes du tableau pour donner la première ligne au non-complicé

Globalement, manque aussi le risque carcinologique lié aux traitements hormonaux en contexte d'immunosuppression. Le risque carcinologique augmente sous traitement immunosuppresseur, les références citées dans le présent document, qui rapportent des séries de patientes greffées sous traitement contraceptif, ont-elles également été lues à travers le prisme du risque carcinologique ?

Page 61 à 62 : on ne comprend pas bien pourquoi on passe au risque lié à l'utilisation des dispositifs chez les patientes atteintes de VIH et en quoi cela peut aider à la prise de décision chez des patients transplantés. Effectivement, certains auteurs ont pu montrer à plusieurs reprises dans la littérature internationale que le niveau d'immunosuppression d'un patient greffé est équivalent à celui induit par une infection VIH et que, de ce fait, l'observation de complications infectieuses chez des patientes porteuses de dispositifs et atteintes de VIH peut être extrapolée aux patientes greffées ; mais il faut que cela apparaisse quelque part.

Remarque un peu du même ordre en ce qui concerne le tableau 33 ; il faut préciser dans quelle mesure ce qui est observé chez les patientes « cardiaques » est extrapolable aux patientes greffées. S'agit-il alors seulement des patientes greffées cardiaques ou toutes ?

6. Avis des parties prenantes en octobre 2018

COMMENTAIRES « CAS PARTICULIER »

Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT)

Comme nous en avons discuté, au nom de la SFNDT, je souhaiterais un ajout dans le mémo "Contraception chez les patientes transplantées"

Ajout dans le chapitre:

En cas de greffe d'organe non compliquée (suite) Cas particuliers

Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus

Une contraception efficace doit être utilisée. Pour le sirolimus, la contraception doit être poursuivie 12 semaines par sirolimus ou évérolimus

Il manque évérolimus. On pourrait écrire : **Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus, une contraception efficace doit être utilisée, et maintenue pendant 12 semaines après l'arrêt du sirolimus, et pendant 8 semaines après l'arrêt de l'évérolimus**

Sirolimus n'est pratiquement plus utilisé, alors qu'évérolimus l'est de plus en plus.

7. Version soumise aux parties prenantes en novembre 2018



Fiche mémo

Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon)

Octobre 2018

Cette fiche mémo porte sur les méthodes contraceptives pouvant être utilisées chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon).

Les patientes doivent recevoir une information sur les différents modes de contraception à utiliser dès que la greffe est envisagée.

Toute méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par et avec elle, en concertation avec le gynécologue et le service de transplantation en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications. La méthode choisie peut évoluer au fil de la vie et des situations rencontrées par la femme et/ou par le couple.

En cas de greffe d'organe non compliquée

Méthodes contraceptives

Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception qui soit également efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le virus de l'immunodéficience humaine. Il est donc indispensable d'associer un préservatif à toute autre méthode contraceptive si une protection contre les IST est recherchée.

Contraception œstroprogestative (forme orale, patch, anneau)	<ul style="list-style-type: none"> – Rein : autorisée en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2} – Foie : contre-indiquée chez les femmes avec un syndrome de Budd-Chiari et en cas de transplantation hépatique pour adénome/adénomatose hépatique. – Cœur : à discuter au cas par cas avec le gynécologue et le cardiologue référent. – Poumon : autorisée en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2}
Progestatif seul (forme orale microprogestative, implant à l'étonogestrel, acétate de médroxyprogestérone injectable)	<ul style="list-style-type: none"> – Autorisé en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2}
Dispositif intra-utérin (cuivre, à libération de lévonorgestrel)	<ul style="list-style-type: none"> – Autorisé pour la mise en place ou le maintien du dispositif intra-utérin en respectant les contre-indications de la population générale^{1,2}
Méthode barrière (préservatifs, diaphragme et cape associés à un spermicide)	<ul style="list-style-type: none"> – Autorisée.

1. Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG). HAS, 2017.

2. Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire. HAS, juillet 2013.

En cas de greffe d'organe non compliquée (suite)

Cas particuliers

► Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus

Une contraception efficace doit être utilisée. Pour le sirolimus, la contraception doit être poursuivie 12 semaines après son arrêt, et pour évérolimus au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

► Chez les femmes transplantées traitées par mycophénolate mofétil ou sodique

Le mycophénolate est contre-indiqué chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une méthode contraceptive efficace. Étant donné le potentiel génotoxique et tératogène du mycophénolate, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant le début du traitement par mycophénolate, pendant ce traitement, ainsi que 6 semaines après son arrêt, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation de 2 méthodes complémentaires de contraception est à privilégier, mais non obligatoire.

Avant instauration ou poursuite d'un traitement par mycophénolate, il faut :

- informer sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit ;
- remettre le guide de l'ANSM sur les risques de tératogénicité et génotoxicité du produit ;
- informer sur les différents moyens de contraception.

Le formulaire d'accord de soins et de contraception doit être signé par le/la patient(e) et le prescripteur. Un test de grossesse (sanguin ou urinaire) doit être réalisé avant le début du traitement.

► *Cas particuliers d'un couple où l'homme prend du mycophénolate mofétil ou sodique : il est recommandé que l'un ou l'autre des partenaires utilise une contraception efficace pendant la durée du traitement et jusqu'à au moins 90 jours après son arrêt. Il n'y a pas de preuve à ce jour de l'existence d'un risque de malformations ou de fausses couches lorsque le père a pris du mycophénolate, mais le risque de génotoxicité ne peut pas être complètement exclu.*

Informations spécifiques sur les méthodes contraceptives

- Il est recommandé de vérifier les interactions médicamenteuses potentielles avec la contraception choisie pouvant altérer l'efficacité de la contraception ou du traitement immunosuppresseur.
 - L'acétate d'ulipristal peut entraîner une augmentation des doses circulantes de ciclosporine, de tacrolimus, de sirolimus et d'évérolimus, s'il est administré en même temps par voie orale.
 - La contraception œstroprogestative peut entraîner une augmentation des concentrations circulantes de sirolimus, de ciclosporine, de tacrolimus et des corticoïdes. Il est recommandé de doser régulièrement ces immunosuppresseurs dans le sang.
- L'efficacité des préservatifs et des autres méthodes barrières lors d'une utilisation au long cours présente un taux d'échec élevé. Les méthodes barrières ne constituent pas une méthode fiable de contraception si elles sont utilisées comme seule méthode contraceptive.
- L'acétate de médroxyprogestérone peut entraîner un risque de thrombose (phlébite et embolie pulmonaire)³.
- Il est recommandé de prendre en compte le risque augmenté de thrombose lors de la prescription d'une forme orale de contraception œstroprogestative chez les patientes ayant eu une greffe de poumon.
- Il est recommandé de prendre en compte le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique.⁴

3. L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle, une augmentation de la tension artérielle, une modification des tests hépatiques, un diabète, une obésité. Aucun lien de causalité entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable utilisé en contraception et la survenue d'événements thrombo-emboliques veineux ou artériels n'a été établi à ce jour. RCP de l'ANSM de 2015 : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/plecodex/rp/R0213820.htm>.

4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nexplanon® : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2016 : <https://ansm.sante.fr/S-informer/informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nexplanon-R-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins-et-dans-la-paroi-thoracique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Méthodes contraceptives en cas de greffe d'organe compliquée : échec (aigu ou chronique), rejet ou allogreffe cardiaque compliquée de vasculopathie

	Rein/Foie		Cœur/Poumon	
	Mise en place	Maintien	Mise en place	Maintien
Contraception œstroprogestative (forme orale, patch, anneau)	Orange	Orange	Rouge	Rouge
Progestatif seul (forme orale, implant à l'étonogestrel, acétate de médroxyprogestérone injectable)	Jaune	Jaune	Jaune	Jaune
Dispositif intra-utérin (cuivre, à libération de lévonorgestrel)	Orange	Jaune	Orange	Jaune
Méthode barrière (préservatifs, diaphragme et cape associés à un spermicide)	Vert	Vert	Vert	Vert

Méthodes contraceptives en cas d'urgence (en respectant les contre-indications de la population générale)

	Dispositifs intra-utérins contenant du cuivre	Progestatif à l'acétate d'ulipristal	Progestatif au lévonorgestrel	Contraception œstroprogestative orale
Greffe non compliquée	Jaune	Vert	Vert	Vert
Greffe compliquée : échec (aigu ou chronique), rejet ou allogreffe cardiaque compliquée de vasculopathie	Orange	Vert	Vert	Vert

Définition des catégories des maladies par rapport à leur bénéfique/risque d'utiliser un mode de contraception

Catégorie 1	Une maladie pour laquelle il n'y a aucune restriction pour l'utilisation de la méthode contraceptive.	Catégorie 3	Une maladie où le risque théorique ou démontré l'emporte généralement sur les avantages à utiliser la méthode contraceptive. La mise à disposition de la méthode nécessite un jugement clinique expert et/ou de se référer à un avis d'un spécialiste de la contraception, étant donné que la méthode n'est généralement pas recommandée sauf s'il n'y a pas d'autres méthodes disponibles ou acceptables qui conviendraient mieux.
Catégorie 2	Une maladie où les avantages d'utiliser la méthode contraceptive l'emportent sur le risque théorique ou démontré.	Catégorie 4	Une maladie qui représente un risque inacceptable pour la santé si la méthode contraceptive est utilisée.

En savoir plus

Documents ANSM

- Guide pour les professionnels de santé. Risque de tératogénéicité. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, mars 2016.
- Guide pour les patients. Informations sur les risques pour l'enfant à naître. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®). ANSM, mars 2016.
- Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux patientes susceptibles de procréer traitées par mycophénolate, ANSM, mars 2016.
- EMA 2017. *Mycophenolate: updated recommendations for contraception for men and women.*
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et ses génériques) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : modification des recommandations en matière de contraception. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2018.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nexplanon® : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2016

Documents HAS

- Fiche mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors *post-partum* et *post-IVG*). HAS, 2017
- Fiche mémo. Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire. HAS, juillet 2013.
- Document de synthèse. Méthodes contraceptives. Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. HAS, 2017.

8. Avis des parties prenantes en novembre 2018

COMMENTAIRES « sur l'ajout de la mention du risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique »

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Ce rajout est parfaitement judicieux. Ce type de migration, principalement dans les artères pulmonaires, est difficile à traiter par voie radiologique endovasculaire avec un taux d'échec élevé ou un risque de complications graves. Il a, dans l'expérience de la littérature à laquelle mon équipe a contribué, nécessité une extraction chirurgicale et dans certains cas une résection pulmonaire partielle. Ce risque paraît donc particulièrement délétère chez les transplantées pulmonaires.

Collège de la médecine générale (CMG)

Après une lecture attentive de la fiche mémo transmise le 21 novembre 2018, le Collège de la Médecine Générale n'apporte aucune remarque sur les modifications apportées l'ANSM.

Conseil national professionnel de gynécologie et d'obstétrique (CNPGO)

Le CNPGO a pris connaissance de votre demande et est plutôt défavorable à l'ajout de **la mention du risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique.**

Je vous adresse les réponses les plus pertinentes concernant cet ajout :

Une réponse consensuelle pourrait être de remplacer "risque rare" par "risque exceptionnel et théorique

Pourquoi pas mais on ne voit pas ce que ça vient faire la : c un cheveu sur la soupe je ne vois pas d'explication à un sur risque chez les patientes greffées

Tenir compte « qu'est-ce que cela veut dire pour l'HAS »

Informez des risques exceptionnels (et il faudrait des chiffres) plutôt alors mais pourquoi ne parle alors-t-on pas des risques du DIU

Enfin réflexion générale suite à cette demande et à celle de relecture de la fiche d'information sur les échographies vaginales, j'ai vraiment l'impression que ces fiches d'information ne sont jamais élaborées par des praticiens de terrain !!!

Mention sans intérêt qui contribue à rendre moins visibles les messages qui importent plus parce que plus spécifiques des problématiques des personnes greffées.

Donc balance Bénéfices/Risques de cette mention, de mon point de vue, négative.

Bien d'accord « L'obligation » d'information tue l'information...

C'est un peu surprenant qu'il faille faire figurer un risque de migration vasculaire évalué à 1 / 1 000 000 de poses (et probablement pas majoré chez les greffées, et évidemment, il ne peut y avoir d'études sur la question avec une incidence aussi faible), ce d'autant plus que les nouvelles recommandations (pose en arrière de la gouttière bicipito-tricipitale (côté triceps), à plus de 3 cm) va encore diminuer ce risque

l'HAS et ANSM n'ont pour priorité que de se protéger d'une complication exceptionnelle qu'ils n'auraient pas signalée pour soi disant protéger les Femmes en fait ils se protègent eux au détriment d'un message claire et d'un accès à la meilleure contraception en créant des phobies toujours nouvelles

Par ailleurs avec le nouveau système de pose qui « oblige » à une pose superficielle cette complication deviendra encore plus exceptionnelle.

Bon document. Je ne vois l'intérêt de cet ajout dans ce contexte.

C'est un peu surprenant qu'il faille faire figurer un risque de migration vasculaire évalué à 1 / 1 000 000 de poses (et probablement pas majoré chez les greffées, mais évidemment, il ne peut y avoir d'études sur la question avec une incidence aussi faible), ce d'autant plus que les nouvelles recommandations (pose en arrière de la gouttière bicipito-tricipitale (côté triceps), à plus de 3 cm) vont probablement encore diminuer ce risque

Il faut certainement insister sur la formation des poseurs d'implant et rappeler les consignes en cas de non palpation immédiatement après la pose (écho HF ...).

Au final, cette mention me paraît bien inutile.

Je suis tout à fait d'accord avec les remarques précédentes et je ne vois pas du tout l'intérêt de rajouter ce commentaire.

Je ne sais pas très bien ce que cela apporte de plus, mais je ne vois aucun inconvénient...

Je partage tout à fait le point de vue de ceux qui pensent que cette proposition est TOUT À FAIT INUTILE.

PUS PERTINENT SERAIT DE FAIRE DES RESTRICTIONS SUR LES DIU CHEZ CES PATIENTES SOUS IMMUNODÉPRESSEURS OU CERTAINES MOLÉCULES PROGESTATIVES, EN RAISON DE LA PATHOLOGIE INITIALE - Le reste ne rime à rien !

Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation

Je vous confirme que je suis d'accord avec l'ajout de cette mention concernant le risque rare de migration de l'implant à l'étonogestrel, d'autant plus que l'on parle actuellement dans les journaux des risques et des contrôles insuffisants des dispositifs médicaux dont les implants contraceptifs.

J'ai relu le mémo et j'avais attiré votre attention sur l'oubli de l'évérolimus; il y est écrit maintenant:

Pour le sirolimus, la contraception doit être poursuivie 12 semaines après son arrêt, et pour évérolimus au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement et je vous avais proposé : Chez les femmes transplantées traitées par sirolimus ou évérolimus, une contraception efficace doit être utilisée, et maintenue pendant 12 semaines après l'arrêt du sirolimus, et pendant 8 semaines après l'arrêt de l'évérolimus "évérolimus au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement" ne me paraît pas très clair. Quand pensez-vous?

Fédération Nationale des Malades et Transplantés Hépatiques

Ce document est bien construit et je n'ai rien à modifier ou à rajouter.

Je me suis entouré d'avis experts qui approuvent la rédaction de cette fiche mémo contraception.

Fédération France Greffe Cœur et/ou Poumons

Je pense plus que raisonnable de laisser cette information dans la fiche mémo. Même si le risque est rare il n'est pas à être négligé.

9. Validation

9.1 Avis de la commission

Lors de la délibération du 23 janvier 2018, la Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la fiche mémo avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

9.2 Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 23 mai 2018, le Collège de la HAS a décidé le report de la délibération. Il demande au SBPP de poursuivre le travail dans l'objectif de compléter la fiche mémo avec la thématique de la greffe de poumon. La méthode d'élaboration des fiches mémo nécessite une analyse bibliographique complémentaire et un deuxième avis des parties prenantes.

Lors de la délibération du 12 septembre 2018, le Collège de la HAS a adopté la fiche mémo.

L'ANSM a demandé en septembre 2018 que soit ajoutée dans la fiche mémo, la notion du risque rare de migration pour le Nexplanon® (implant progestatif contraceptif) dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique. Cette demande fait suite à de nouvelles déclarations de cas de migration rapportés en pharmacovigilance.

Cette notion de risque rare de migration est mentionnée dans une lettre de l'ANSM aux professionnels de santé datant de 2016. Des modifications du résumé des caractéristiques du produit de Nexplanon® ont été apportées afin d'inclure des informations sur le risque de migration de l'implant.

La méthode d'élaboration des fiches mémo a nécessité un troisième avis des parties prenantes en Octobre 2018.

Lors de sa délibération du 06 février 2019, le Collège de la HAS a adopté la fiche mémo.

Annexe 1. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2007 à mars 2017. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à fin décembre 2017.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

Dernière consultation : février 2017

Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
Expertise collective INSERM
Société française de médecine générale – SFMG
Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation
Société francophone de transplantation

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
Alberta Medical Association
Allied Health Evidence
American Association for the Study of Liver Diseases
American College of Physicians – ACP
American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG
American Society of Nephrology
American Society of Transplantation
Australasian Hepatology Association
Australian Clinical Practice Guideline
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
Australian and New Zealand Society of Nephrology
BMJ Clinical Evidence
British Association for Sexual Health and HIV
British Association for the Study of the Liver
British Columbia guidelines
British Renal Society
British Transplantation Society

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian Association for the Study of the Liver
Canadian Society of Nephrology
Canadian Society of Transplantation
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Control and Prevention – CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Effective Practice
Centre for Reviews and Dissemination databases
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE
Euroscan
Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare - FSRH
Guidelines International Network – GIN
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
Institute for Clinical and Economic Review – ICER
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
Kidney Health Australia
Malaysian Health Technology Assessment Section
McGill University Health Centre
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services Evidence
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Kidney Foundation
New Zealand Guidelines Group – NZGG
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC
Transplantation Society of Australia and New Zealand
Tripdatabase
UK Renal Association
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA
World Health Organization – WHO

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Contraception et transplantation d'organe			
Recommandations			
Etape 1	(Organ Transplantation! OR Kidney Transplantation OR Liver Transplantation)/de OR (liver transplant* OR liver graft* OR hepatic transplant* OR hepatic graft* OR kidney transplant* OR kidney graft* OR renal transplant* OR renal graft* OR organ transplant* OR organ graft*)/ti,ab OR (liver transplant* OR liver graft* OR hepatic transplant* OR hepatic graft* OR kidney transplant* OR kidney graft* OR renal transplant* OR renal graft* OR organ transplant* OR organ graft*)/ot	01/2007 – 03/2017	4
ET			
Etape 2	Contraception! OR Contraceptive Agents!)/de OR (contracept* OR birth control*/ti,ab OR (contracepti* OR birth control*)/ot		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
Méta-analyses, revues systématiques			
Etape 1 ET Etape 2		01/2007 – 03/2017	1
ET			
Etape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta		
Essais contrôlés randomisés			
Etape 1 ET Etape 2		01/2007 – 03/2017	0
ET			
Etape 5	(random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR randomized controlled trial/pt		
Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés			
Etape 1 ET Etape 2		01/2007 – 03/2017	1
ET			
Etape 6	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR (clinical trial OR comparative stud)/pt		
Etudes observationnelles			
Etape 1 ET Etape 2		01/2007 – 03/2017	10
ET			
Etape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud* OR case-control stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies OR Case-Control Studies OR Cross-Sectional Studies OR Epidemiologic Studies)/de		
Revues générales			
Etape 1 ET Etape 2		01/2007 – 03/2017	40
ET			
Etape 8	Review/ti OR review/pt		
Autre type d'étude			
Etape 1		01/2007 – 03/2017	46
SAUF	Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 5 OU Etape 6 OU Etape 7 OU Etape 8		
Immunosuppresseurs et contraception			
Tout type d'étude			
Etape 9	(Mycophenolic Acid OR Sirolimus OR Everolimus Tacrolimus OR Cyclosporine OR Immunosuppressive Agents/adverse effects)/de OR (mycophenolic* OR mycophenolate* OR cellcept OR myfortic OR sirolimus OR rapamune OR rapamycin* OR everolimus OR certican OR afinitor OR tacrolimus OR prograf OR cyclosporine* OR ciclosporin* OR sandimmun* OR CsA-neoral)/ti,ab OR (MMF	01/2007 – 03/2017	37

OR immunosuppressive)/ti OR (MMF OR mycophenol* OR cellcept OR myfortic OR sirolimus OR rapamune OR rapamycin* OR everolimus OR certican OR afinitor OR tacrolimus OR prograf OR cyclosporine* OR ciclosporin* OR sandimmun* OR CsA-neoral)/ot

Dispositifs intra-utérins chez les patientes immunodéprimées		
Recommandations	01/2011 – 03/2017	2
Etape 10 "Intrauterine Devices"[Mesh] OR "Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR "Intrauterine Devices, Copper"[Mesh] OR intrauterine device*[TIAB] OR intrauterine contraceptive device*[TIAB] OR IUD[TIAB] OR intrauterine device*[OT] OR intrauterine contraceptive device*[OT] OR IUD[OT]		
ET		
Etape 11 (Immunocompromised Host! OR AIDS-Related Opportunistic Infections OR Acquired Immunodeficiency Syndrome OR Immunologic Deficiency Syndromes! OR Immunosuppression!/de OR (immunocompromised OR immunodepressed OR immunosuppressed OR acquired immunodeficiency syndrome* OR AIDS OR immunological deficienc* OR immunologic deficienc* OR immunosuppression)/ti,ab OR (immunocompromised OR immunodepressed OR immunosuppressed OR immunological deficienc* OR immunologic deficienc* OR immunosuppression)/ot		
ET		
Etape 3		
Méta-analyses, revues systématiques	01/2011 – 03/2017	1
Etape 10 ET Etape 11 ET Etape 4		
Essais contrôlés randomisés	01/2011 – 03/2017	3
Etape 10 ET Etape 11 ET Etape 5		
Etudes comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2011 – 03/2017	1
Etape 10 ET Etape 11 ET Etape 6		
Etudes observationnelles	01/2011 – 03/2017	5
Etape 10 ET Etape 11 ET Etape 7		
Revues générales	01/2011 – 03/2017	6
Etape 10 ET Etape 11 ET Etape 8		
Autres types d'études	01/2011 – 03/2017	11
Etape 10 ET Etape 11 SAUF (Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 5 OU Etape 6 OU Etape 7 OU Etape 8)		
Dispositifs intra-utérins et infections		
Recommandations	01/2011 – 03/2017	8
Etape 12 (Intrauterine Devices OR Intrauterine Devices, Medicated OR Intrauterine Devices, Copper)/de OR (intrauterine device* OR intrauterine contraceptive device* OR IUD)/ti,ab OR (intrauterine device* OR intrauterine contraceptive device* OR IUD)/ot		
ET		
Etape 13 (Infection! OR Reproductive Tract Infections OR Urinary Tract Infections!)/de OR infecti*/ti,ab		
ET		
Etape 3		
Méta-analyses, revues systématiques	01/2011 – 03/2017	11
Etape 12 ET Etape 13 ET Etape 4		
Double contraception		
Recommandations	01/2011 – 03/2017	2
Etape 14 (dual*/ti,ab AND contracepti*/ti,ab) OR double contracepti*/ti,ab OR (dual protection OR dual method OR dual contraception OR double contraception)/ot		
ET		
Etape 3		
Méta-analyses, revues systématiques	01/2011 – 03/2017	3
Etape 14 ET Etape 4		
Essais contrôlés randomisés	01/2011 – 03/2017	12
Etape 14 ET Etape 5		
Contraception orale combinée et risque thromboembolique		
Recommandations	01/2011 – 03/2017	5
Etape 15 Contraceptives, Oral, Combined/de OR Contraceptives, Oral, Combined/Pharmacological Action OR (combined oral contracepti* OR combined oral contracepti*/ot		

ET			
Etape 16	Venous Thromboembolism/de OR (thromboemboli* OR emboli* OR thrombos*)/ti,ab OR (thromboemboli* OR emboli* OR thrombos*)/ot		
ET	Etape 3		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2011 – 03/2017	17
Etape 15	ET Etape 16	ET Etape 4	
Contraception et transplantation de pancréas			
Tout type d'étude		Pas de limite – 12/2017	3
Etape 17	▶ Pancreas Transplantation/de OR (pancreas transplantation* OR pancreas graft*)/ti,ab		
ET	Etape 2		
Contraception et transplantation de poumon ou cœur-poumon			
Tout type d'étude		Pas de limite – 05/2018	13
Etape 18	▶ (Lung Transplantation OR Heart-Lung Transplantation)/de OR (lung transplant* OR lung graft* OR heart-lung transplant* OR heart-lung graft*)/ti,ab		
ET	Etape 2		

de : descripteur ; de maj: descripteur majoré; *: troncature ; ti : titre ; ab : résumé ; pt: type de publication ; ! : explosion du terme générique ; ta : titre du journal ; ot : autre terme

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à fin décembre 2017 dans Medline, sur la base des équations « Contraception et transplantation d'organe » du tableau 1.

▶ Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

▶ Résultats

Nombre références identifiées : 327

Nombres de références analysées : 220

Nombre de références retenues : 117

Références

1. Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf
2. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use. London: FSRH; 2016.
<http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ukmec-2016/>
3. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Contraceptive choices for women with cardiac disease. Clinical guidance. London: FSRH; 2014.
<http://www.fsrh.org/documents/ceu-guidance-contraceptive-choices-for-women-with-cardiac/>
4. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Intrauterine contraception. Clinical guidance. London: FSRH; 2015.
<https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception/>
5. Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria (US MEC) for contraceptive use. Classifications for intrauterine devices [En ligne]. Atlanta: CDC; 2017.
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mwr/mec/appendixb.html>
6. Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria (US MEC) for contraceptive use. Classifications for combined hormonal contraceptives [En ligne]. Atlanta: CDC; 2017.
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mwr/mec/appendixD.html>
7. Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria (US MEC) for contraceptive use. Classifications for progestin-only contraceptives [En ligne]. Atlanta: CDC; 2017.
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mwr/mec/appendixc.html>
8. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016;65(3).
9. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-4).
10. Renal Association, Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. BMC Nephrol 2017;18(1):174.
11. Renal Association, Baker R, Jardine A, Andrews P. Renal Association Clinical Practice Guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. Nephron Clin Pract 2011;118(Suppl 1):c311-47.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation. J Hepatol 2016;64(2):433-85.
13. Rare Renal, The National Registry of Rare Kidney Diseases, UK Renal Pharmacy Group, The Renal Association. Recommendations for men taking mycophenolate derivatives and pregnancy following MHRA recommendations. Bristol: RR; 2016.
<http://rarerenal.org/wp-content/uploads/2016/05/Mycophenolate-and-fathers-to-be-letter-May-2016.pdf>
14. Kidney Disease Improving Global Outcomes, Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, *et al.* KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int 2010;77(4):299-311.
15. American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation, Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, *et al.* Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013;19(8):798-825.
16. American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation, Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013;19(1):3-26.
17. International Society of Heart and Lung Transplantation, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, *et al.* The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29(8):914-56.
18. Paulen ME, Folger SG, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review. Contraception 2010;82(1):102-12.
19. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. Contraception 1999;60(1):51-3.
20. Zerner J, Doil KL, Drewry J, Leeber DA. Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. J Reprod Med 1981;26(2):99-102.
21. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S, *et al.* Fertility and

- contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc* 2004;36(5):1405-6.
22. O'Donnell D. Contraception in the female transplant recipient. *Dial Transplant* 1986;15(11):610-2.
23. Pietrzak B, Kaminski P, Wielgos M, Bobrowska K, Durlik M. Combined oral contraception in women after renal transplantation. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(5):679-82.
24. Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Sinei SK, Weiner DH, Kwok C, Kokonya D. Is the intrauterine device appropriate contraception for HIV-1-infected women? *BJOG* 2001;108(8):784-90.
25. Ramhendar T, Byrne P. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in renal transplant recipients: a retrospective case review. *Contraception* 2012;86(3):288-9.
26. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, *et al.* Pregnancy after heart and lung transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1146-62.
27. Lara B, Fomet I, Goya M, López F, de Miguel JR, Molina M, *et al.* Contraception, pregnancy and rare respiratory diseases. *Arch Bronconeumol* 2012;48(10):372-8.
28. Thakrar MV, Morley K, Lordan JL, Meachery G, Fisher AJ, Parry G, *et al.* Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(6):593-8.
29. Bader Y, Helmy S, Promberger R, Marschalek J, Jirecek S, Jaksch P, *et al.* Hormonal contraception in female lung transplant recipients: a case series. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014;40(4):294-6.
30. Cimino FM, Snyder KAM. Primary care of the solid organ transplant recipient. *Am Fam Physician* 2016;93(3):203-10.
31. Rao S, Ghanta M, Moritz MJ, Constantinescu S. Long-term functional recovery, quality of life, and pregnancy after solid organ transplantation. *Med Clin North Am* 2016;100(3):613-29.
32. Yousif MEA, Bridson JM, Halawa A. Contraception after kidney transplantation, from myth to reality: a comprehensive review of the current evidence. *Exp Clin Transplant* 2016;14(3):252-8.
33. Durst JK, Rampersad RM. Pregnancy in women with solid-organ transplants: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(6):408-18.
34. Krajewski C, Sucato G. Reproductive health care after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1222-34.
35. Josephson MA, McKay DB. Women and transplantation: fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(5):433-40.
36. Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;95(10):1183-6.
37. Patel PR, Schreiber CA. Controversies in family planning: contraceptive counseling in the solid organ transplant recipient. *Contraception* 2013;87(2):138-42.
38. Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1137-45.
39. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6(3-4):116-25.
40. Paternoster DM, Riboni F, Bertolino M, Garofalo G, Lazzarich E, Surico N, *et al.* The contraceptive vaginal ring in women with renal and liver transplantation: analysis of preliminary results. *Transplant Proc* 2010;42(4):1162-5.
41. Jacobson JC, Aikins Murphy P. United States medical eligibility criteria for contraceptive use 2010: a review of changes. *J Midwifery Womens Health* 2011;56(6):598-607.
42. Hasley PB, Arnold RM. Primary care of the transplant patient. *Am J Med* 2010;123(3):205-12.
43. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int* 2008;28(9):1200-6.
44. Bidet M, Thibaud E, Polak M. Gynécologie et maladies chroniques. Dans: Bouvattier C, Thibaud E, ed. *Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France; 2011. p. 99-110.
45. Xu L, Yang Y, Shi JG, Wang H, Qiu F, Peng W, *et al.* Unwanted pregnancy among Chinese renal transplant recipients. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(4):270-6.
46. Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplants. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(2):126-31.
47. Sinei SK, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Allen M, Kokonya D. Complications of use of intrauterine devices among HIV-1-infected women. *Lancet* 1998;351(9111):1238-41.
48. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356(9234):1013-9.
49. Organisation mondiale de la santé. Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. 4^e édition 2009. Guide essentiel OMS de planification familiale. Genève: OMS; 2011.
http://irh.org/wp-content/uploads/2013/04/9789242563887_fre.pdf
50. Pietrzak B, Bobrowska K, Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Wielgos M, Pazik J, *et al.* Oral and

- transdermal hormonal contraception in women after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(9):2759-62.
51. Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K, Kaminski P, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Low-dose hormonal contraception after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(5):1530-2.
52. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
53. Josephson MA, McKay DB. Pregnancy and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2011;31(1):100-10.
54. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Adaptation of the World Health Organization's *medical eligibility criteria for contraceptive use* for use in the United States. *Contraception* 2010;82(1):3-9.
55. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception: mechanisms of action. *Contraception* 2013;87(3):300-8.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion Number 539. Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):983-8.
57. Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. *Contraception* 2011;84(5):e11-6.
58. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001;345(8):561-7.
59. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, *et al.* A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):144 e1-8.
60. Seidegård J, Simonsson M, Edsbäcker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(4):373-81.
61. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Aho I, Ristola M, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in human immunodeficiency virus-infected women: a 5-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):126 e1-4.
62. Fedorkow DM, Corenblum B, Shaffer EA. Cholestasis induced by oestrogen after liver transplantation. *BMJ* 1989;299(6707):1080-1.
63. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42907/1/9241562668.pdf>
64. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis: Afssaps; Anaes; Inpes; 2004.
65. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29(4):227-33.
66. Haute Autorité de Santé. Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Document de synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
67. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors *post-partum* et *post-IVG*). Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraceptionfadulte-procreer-060215.pdf
68. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, *et al.* Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): chapter 7. Intrauterine contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(2):182-222.
69. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, *et al.* Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):936-42.
70. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, *et al.* Canadian Contraception Consensus (Part 2 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(11):1033-9.
71. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Caddy S, Yudin MH, Hakim J, Money DM. Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion. SOGC Committee Opinion. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(3):266-74.
72. American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107(1):43-51.
73. Organisation mondiale de la santé. Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. Cinquième éd. Genève: OMS; 2015.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249591/1/9789242549157-fre.pdf>

74. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion Number 540. Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1239-42.

75. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. Statement from the Clinical Effectiveness Unit [En ligne]. London: FSRH; 2016.

<http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-statement-combined-hormonal-contraception-and-venous/>

76. Kammerlander R. Contraceptifs hormonaux combinés et thrombose veineuse et artérielle. Réduire les risques par une évaluation individuelle systématique. *Bull Méd Suisses* 2014;95(4):105-6.

77. Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Rapport de l'Académie nationale de médecine. Paris: Académie nationale de médecine; 2013.

<http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/contraception-et-risque-vasculaire-27-02-131.pdf>

78. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable (intramusculaire profonde). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2015.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0258280.htm>

79. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nexplanon® : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2016.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nexplanon-R-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins-et-dans-la-paroi-thoracique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

80. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):678-700.

81. Haute Autorité de Santé. NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané.

B/1 implant préchargé dans l'aiguille (acier inoxydable) d'un applicateur (acrylonitrile butadiène styrène) sous plaquette thermoformée (PETG) (CIP : 34009 351 544 3 9). Avis de la Commission de la transparence du 16 septembre 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14280_NEXPLANON_PIS_RI_Avis2_CT14280.pdf

82. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé. Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie. Point presse « COC » du 26 juin 2013. Saint-Denis: ANSM; 2013.

www.ansm.sante.fr/content/download/50079/647303/version/1/file/Dossier+de+Presse+COC+CNAM+26062013_1.pdf

83. Agence européenne du médicament. EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2013.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138293/anx_138293_fr.pdf

84. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. EVRA (patch contraceptif) et risque de thrombose veineuse : préférer un contraceptif oral combiné (COC) de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Point d'information. Saint-Denis: ANSM; 2013.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/EVRA-patch-contraceptif-et-risque-de-thrombose-veineuse-preferer-un-contraceptif-oral-combine-COC-de-1ere-ou-2eme-generation-Point-d-Information>

85. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2012.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206241.htm>

86. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. JAYDESS 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2013.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224926.htm>

87. Haute Autorité de Santé. MIRENA 52mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin. B/1 dispositif (CIP : 339 292-8). Avis de la Commission de la transparence du 6 février 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10558_MIRENA_Avis2_CT10558_RI.pdf

88. Haute Autorité de Santé. JAYDESS 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin.

B/1 (CIP : 3400927419478)
B/5 (CIP : 3400958507083). Avis de la Commission de la transparence du 6 novembre 2013. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13150_JAYDESS_PIC_INS_Avis2_CT13150.pdf

89. Ramhendar T, Byrne P. Contraception for renal transplant recipients in the Republic of Ireland: a review. *Ir J Med Sci* 2013;182(3):315-7.

90. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Experience with the levonorgestrel-releasing

- intrauterine system among HIV-infected women. *Contraception* 2007;75(1):37-9.
91. Richardson BA, Morrison CS, Sekadde-Kigonda C, Sinei SK, Overbaugh J, Devange Panteleeff D, *et al.* Effect of intrauterine device use on cervical shedding of HIV-1 DNA. *AIDS* 1999;13(15):2091-7.
92. Carael M, van de Perre PH, Lepage PH, Allen S, Nsengumuremyi F, van Goethem C, *et al.* Human immunodeficiency virus transmission among heterosexual couples in Central Africa. *AIDS* 1988;2(3):201-5.
93. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992;304(6830):809-13.
94. Kapiga SH, Lyamuya EF, Lwihula GK, Hunter DJ. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS* 1998;12(1):75-84.
95. Martin HL, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Mandaliya K, Jackson DJ, *et al.* Hormonal contraception, sexually transmitted diseases, and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1998;178(4):1053-9.
96. National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception. Update 2014. London: NICE; 2005.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/longacting-reversible-contraception-pdf-975379839685>
97. Tepper NK, Curtis KM, Nanda K, Jamieson DJ. Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):713-24.
98. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Venous thromboembolism (VTE) and hormonal contraception. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Statement. London: FSRH; 2014.
<http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrhstatementvteandhormonalcontraception-november/>
99. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. CHMP endorses PRAC recommendation. Product information to be updated to help women make informed decisions about their choice of contraception. London: EMA; 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155455.pdf
100. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002.
101. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
102. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010;82(3):221-9.
103. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(3):1004-8.
104. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
105. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, *et al.* Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):600-9.
106. World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998;57(5):315-24.
107. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2159-68.
108. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2297-300.
109. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : modification des recommandations en matière de contraception. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2018.
http://ansm.sante.fr/content/download/145581/1921489/version/1/file/DHPC_180619-contraception_Mycophenolate.pdf
110. European Medicines Agency. Mycophenolate: updated recommendations for contraception for men and women [En ligne]. London: EMA; 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/12/WC500240387.pdf
111. Agence européenne des médicaments. CellCept 250 mg gélules. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf

112. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 500 mg, comprimé pelliculé. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2013.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227329.htm>

113. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MYFORTIC 360 mg, comprimé gastro-résistant. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2013.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224055.htm>

114. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque de tératogénicité. Guide pour les professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2016.

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante)

[et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante)

115. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical guidance: drug interactions with hormonal contraception. London: FSRH; 2017.

<https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>

116. Agence européenne des médicaments. Rapamune 1 mg/ml solution buvable. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2016.

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000273/WC500046437.pdf

117. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CERTICAN 0,75 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2016.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60298932&typedoc=R&ref=R0289862.htm>

Participants

► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*
- Association Polykystose France
- Collège de la médecine générale (CMG)*
- Collège national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP AR)*
- Collège national professionnel de gynécologie et d'obstétrique (CNP GO)*
- Conseil national professionnel de cardiologie (CNP Cardiologie)
- Conseil national professionnel Hépato-Gastro-Entérologie (CNP-HGE)*
- Fédération française de pneumologie – Conseil national professionnel de pneumologie
- Fédération France Greffe Cœur et/ou Poumons*
- Fédération nationale des malades et transplantés hépatiques*
- France Rein*
- Renaloo*
- Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT)*
- Société francophone de transplantation*
- Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

(*) Cette partie prenante a répondu à la phase de lecture

Fiche descriptive

Titre	Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, cœur, poumon)
Méthode de travail	Fiche mémo
Objectif(s)	L'objectif de la fiche mémo est d'actualiser les modes de contraception préconisés pour les patientes greffées en âge de procréer dans la recommandation de bonne pratique de la HAS de 2007. Le champ est ouvert aux greffes cardiaques, hépatiques et pulmonaires.
Patients ou usagers concernés	Les personnes concernées par le thème sont les femmes en âge de procréer ayant été greffées d'un rein, d'un foie, d'un cœur ou d'un poumon.
Professionnel(s) concerné(s)	Sont concernés par ce thème en premier lieu les néphrologues, cardiologues, hépatologues, gastro-entérologues, pneumologues, les chirurgiens transplantateurs, anesthésistes-réanimateurs, gynécologues-obstétriciens, gynécologues et médecins généralistes.
Demandeur	ANSM
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics.
Pilotage du projet	Coordination : Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service par intérim : Dr Marie-Hélène Rodde-Dunet) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2007 à décembre 2017 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Mme Sophie Despeyroux avec l'aide de Mme Sylvie Lascols (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs du rapport d'élaboration	Dr Joëlle Favre-Bonté
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, parties prenantes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en février 2019.
Actualisation	L'actualisation de cette fiche mémo sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Fiche mémo téléchargeable sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr