

Nous sommes très reconnaissants envers DKT pour la traduction française de ces directives médicales. Veuillez noter que bien que tous les efforts aient été faits pour assurer une traduction correcte et complète de l'anglais, l'ICEC n'assume aucune responsabilité pour les erreurs, ambiguïtés ou omissions de la traduction.

Quatrième Édition 2018

PILULES CONTRACEPTIVES D'URGENCE

Directives médicales et de prestations de services



Remerciements

Cette quatrième édition des Directives Médicales et de Prestations de Service remplace les trois précédentes éditions publiées en 2000, 2004 et 2012. Un grand nombre d'experts a contribué à l'élaboration de cette mise à jour :

- Cecilia Berger (*Karolinska Institutet*, Suède); Diana Blithe (*National Institutes of Health*, États-Unis); Cristián Jesam Gaete (*Instituto Chileno de Medicina Reproductiva*, Chili); Raymond Li (Université de Hong Kong, Chine); et Wilson Liambila (*Population Council*, Kenya) qui ont revu et précieusement contribué à l'élaboration de la première ébauche de cette mise à jour.
- Mary Lyn Gaffield et Mario Festin (Organisation Mondiale pour la Santé) qui ont contribué à la révision finale du document.
- Des membres du Groupe Consultatif Technique de l'ICEC qui ont également contribué à la révision du document final, parmi lesquels : Diana Blithe (*National Institutes of Health*, États-Unis); Vivian Brache (*Profamilia*, République Dominicaine); Sharon Camp (retraité, *Guttmacher Institute*, États-Unis); Francine Coeytaux (*PlanC*, États-Unis); Daniel Davis (retraité, *Food and Drug Administration*, États-Unis); Ian Fraser (Université de Sydney, Australie); Jeff Spieler (retraité, Agence américaine pour le Développement international USAID); et James Trussell (Université de Princeton, USAID).
- Luis Bahamondes, Nathalie Kapp, Elizabeth Westley, et Melissa Garcia qui ont contribué à l'élaboration de chapitres spécifiques du document final.
- Cristina Puig Borràs qui a mis à jour l'édition précédente de ces directives écrite par Elizabeth Raymond. Cristina Puig Borràs a coordonné l'ensemble du processus de révision avec l'aide de Melissa Garcia.

Ces directives ont été approuvées par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), dont des représentants ont contribué à la révision du document.



Le Consortium International pour la Contraception d'Urgence (ICEC) réunit des organisations et des individus se consacrant à une mission commune : élargir l'accès à la contraception d'urgence, avec un accent particulier mis sur les pays en voie de développement. Pour plus d'information sur l'ICEC, visitez notre site internet : www.emergencycontraception.org.

Ces directives peuvent être librement commentées, résumées et traduites, partiellement ou en totalité, à condition qu'il soit fait mention de l'ICEC.

Soutien à la production par *Management Sciences for Health* (MSH).

Table des Matières

1. INTRODUCTION	8
2. INDICATIONS	8
3. TRAITEMENTS PCU	9
4. MODE D'ACTION	10
5. EFFICACITÉ.....	10
6. EFFETS SECONDAIRES.....	12
Les PCU sont extrêmement sûres. Aucune mort ou complication sérieuse n'a pu être liée à un traitement avec les PCU. D'après les Critères de Recevabilité Médicale (CRM) pour l'utilisation de méthodes contraceptives de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) (cinquième édition), il n'existe pas de situations pour lesquelles les risques de l'utilisation des PCU au LNG ou à l'UPA l'emportent sur les bénéfices. ^{69,70}	
6.1 Saignements vaginaux anormaux.....	12
6.2 Nausées et vomissements.....	12
6.3 Autres symptômes.....	12
7. EFFETS SUR LA GROSSESSE.....	12
8. PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS.....	13
9. DÉPISTAGE CLINIQUE	13
10. PROBLÈMES SPÉCIFIQUES	13
10.1 Utilisation chez l'adolescente.....	13
10.2 Allaitement	14
10.3 Utilisation de la PCU avant un rapport sexuel.....	14
10.4 Utilisation après plus d'un rapport non protégé.....	14
10.5 Utilisation répétée.....	15
10.6 Utilisation des PCU pendant la « période non fertile"	15
10.7 Interactions médicamenteuses	15
10.8 Grossesse extra-utérine.....	16
10.9 Obésité.....	16
11. SYSTÈME DE PRESTATION DE SERVICE	17
11.1 Faire progresser l'éducation.....	17
11.2 Accessibilité des PCU.....	18
12. DÉLIVRANCE DES PCU	18
12.1 Sélection et délivrance de la méthode.....	18
12.2 Services supplémentaires optionnels.....	19
12.3 Suivi	19
13. COMMENCER OU REPREDRE UNE CONTRACEPTION RÉGULIÈRE APRÈS UTILISATION D'UNE PCU.....	20
14. EN CAS DE GROSSESSE CHEZ L'UTILISATRICE	21
RÉFÉRENCES.....	22

Avant-propos

La mission du Consortium international pour la contraception d'urgence est d'élargir l'accès à la contraception d'urgence, particulièrement dans les pays en voie de développement. Fondé en 1996 par sept organisations internationales (la *Concept Foundation*, la Fédération internationale pour le planning familial, le *Pacific Institute* pour la santé des femmes, PATH, Pathfinder International, le Population Council, et le Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine de l'OMS), le Consortium rassemble désormais plusieurs douzaines d'agences et des milliers d'individus soutenant sa mission. Malgré plus de 20 ans d'effort pour élargir l'accès à la contraception d'urgence, cette méthode contraceptive reste encore inaccessible pour de nombreuses femmes. Le Consortium a présenté, pour la première fois, en 2000, des directives basées sur celles initialement créées par Pathfinder, PATH et la Fédération internationale pour le planning familial (IPPF). Ces directives ont été revues en 2004, et de nouveau en 2012. Etant donnés les récents changements concernant l'accessibilité de la contraception d'urgence et les nouvelles données issues de la recherche dans ce domaine, une mise à jour des directives était nécessaire.

Le Consortium a publié ces directives médicales et de prestations de services relatives aux contraceptifs oraux d'urgence pour aider les programmes de planning familial et leurs distributeurs à s'assurer que les femmes qu'ils traitent puissent utiliser ces traitements de façon sûre et efficace. Ce document reflète les données disponibles les plus récentes et a été revu par des experts en santé reproductive internationalement reconnus. Les organisations locales sont invitées à adapter ces directives selon leurs exigences nationales ou autres.

Ces directives ne traitent pas de l'utilisation du dispositif intra-utérin au cuivre pour la contraception d'urgence. Ce dispositif est la solution de contraception d'urgence la plus efficace et devrait être offert aux femmes lorsqu'il peut convenir. Des informations supplémentaires sur cette solution sont disponibles sur le site internet de l'ICEC (www.emergencycontraception.org) ainsi que sur le site internet de *Emergency Contraception* géré par l'université de Princeton et *Association of Reproductive Health Professionals* (Association des professionnels de la santé reproductive) (www.not-2-late.com). En outre, la Faculté de Santé Sexuelle & Reproductive du *Royal College* des Obstétriciens et Gynécologues du Royaume Uni ainsi que le Consortium Européen pour la Contraception d'urgence (*European Consortium for Emergency Contraception*) ont également publié des directives avec des recommandations sur les pilules contraceptives d'urgence et le DIU au cuivre.

Nous espérons que ces directives vous aideront dans votre travail, que vous soyez un pharmacien ou que vous travailliez dans une pharmacie, que vous soyez un professionnel de santé, un responsable de programme, un législateur ou un militant. Votre participation à notre communauté d'action est la bienvenue. Elle est ouverte à tous ceux qui se consacrent à la mission de l'ICEC pour l'élargissement de l'accès à la contraception d'urgence. N'hésitez pas à nous contacter sur notre site internet www.emergencycontraception.org.

Résumé Clinique : Pilules Contraceptives d'Urgence

Indications : Les pilules contraceptives d'urgence (PCU) sont indiquées pour éviter une grossesse après un rapport sexuel au cours duquel aucun contraceptif n'a été utilisé, un contraceptif a été utilisé mais de manière incorrecte, ou lorsqu'un contraceptif a été utilisé correctement mais n'a visiblement pas fonctionné.

Traitements PCU : Il existe deux traitements principaux emballés et étiquetés spécifiquement pour la contraception d'urgence :

- 1 comprimé de lévonorgestrel (LNG) 1,5 mg (également présenté sous forme de 2 comprimés de LNG 0,75 mg chacun qui peuvent être pris en même temps en toute sécurité)
- 1 comprimé d'acétate d'ulipristal (UPA) 30 mg

Les autres traitements possibles sont :

- Un comprimé de mifépristone 10-25 mg (pas toujours disponible)
- "Méthode Yuzpe", or traitement hormonal combiné : utilisation de certains types de pilules contraceptives habituelles en contraception d'urgence.

Quel que soit le traitement utilisé, les PCU doivent être prises le plus tôt possible après le rapport et au plus tard 5 jours après le rapport sexuel afin de maximiser les chances de prise avant l'ovulation.

Mode d'action des PCU : Le mécanisme principal est la perturbation de l'ovulation. D'autres mécanismes ont été évoqués mais ils ne sont pas démontrés par les données scientifiques. Aucune preuve n'appuie la théorie que les PCU interfèrent avec l'implantation d'un ovule fécondé. Les PCU ne provoquent pas l'interruption d'une grossesse existante.

Efficacité des PCU : Le traitement au LNG réduit le risque de grossesse au moins de moitié et jusqu'à 80-90% pour un seul acte sexuel non protégé. Les traitements par AUP et par mifépristone sont plus efficaces que le traitement au LNG. L'utilisation de contraceptifs oraux normaux comme PCU (« méthode Yuzpe ») est la moins efficace.

Effets indésirables : les PCU sont sans danger et il n'existe pas de situations pour lesquelles les risques l'emportent sur les bénéfices. Les effets secondaires sont généralement mineurs et résolutifs pouvant inclure des saignements anormaux, nausées, maux de tête, douleurs abdominales, sensibilité des seins, vertiges ou fatigue.

Effets sur la grossesse : Les PCU ne sont pas dangereuses si elles sont prises par inadvertance pendant la grossesse. En cas de grossesse malgré l'utilisation de PCU, celles-ci n'ont aucun effet néfaste pour l'utilisatrice, sur la grossesse ni le fœtus.

Précautions et contre-indications : Les PCU ne présentent pas de contre-indications médicales. Ne prenez pas de PCU si vous êtes enceinte car elles seront inefficaces.

Dépistage Clinique : Il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens ou analyses avant de prendre des PCU.

Problèmes spécifiques :

- **Adolescentes** : Les PCU sont sans danger pour les femmes quel que soit leur âge, et peuvent être utilisées par les jeunes filles dès les premiers stades, avant l'apparition des premières règles.
- **Allaitement** : Les PCU au LNG peuvent être utilisées sans aucune restriction. Si des PCU à l'UPA sont utilisées, il est recommandé d'arrêter d'allaiter pendant une semaine.
- **Utilisation des PCU avant un rapport sexuel** : Les PCU pourraient être une méthode contraceptive appropriée pour les femmes ayant des rapports sexuels très peu fréquents, mais cela nécessiterait des études approfondies. Si une femme a la possibilité de prévoir l'utilisation d'une méthode de contraception avant un rapport, il est recommandé d'utiliser une autre méthode que les PCU, telle que le préservatif ou une autre méthode barrière.
- **Utilisation après plus d'un rapport sexuel non protégé** : Il est préférable de n'utiliser qu'un seul traitement PCU à la fois quel que soit le nombre de rapports sexuels préalables non protégés. Si tous les rapports non protégés ont eu lieu au cours des dernières 120 heures, l'utilisation d'une PCU à l'UPA est recommandée. Si tous les rapports ont eu lieu au cours des dernières 72 heures, les PCU au LNG ou à l'UPA peuvent être utilisées indifféremment.
- **Utilisation répétée de PCU** : Les PCU peuvent être utilisées aussi souvent que nécessaire mais il n'est pas nécessaire d'y avoir recours plus d'une fois en 24 heures si plusieurs rapports non protégés ont eu lieu au cours de cette période. L'utilisation de PCU plusieurs fois au cours d'un même cycle menstruel est absolument sans danger. Toutefois, le LNG et l'UPA interagissant l'un avec l'autre, si une pilule contraceptive est de nouveau nécessaire dans les 5 jours suivant une PCU, il est recommandé d'utiliser le même traitement (LNG ou UPA) que précédemment.
- **Utilisation des PCU pendant la "période non fertile"** : En pratique, déterminer si un acte sexuel spécifique a eu lieu un jour fertile ou non fertile du cycle est souvent impossible. Les femmes ne devraient donc pas s'empêcher d'utiliser des PCU seulement parce qu'elles pensent qu'un rapport sexuel a eu lieu un jour non fertile.
- **Interactions médicamenteuses** : Les inducteurs de l'enzyme hépatique CYP450 peuvent réduire l'efficacité des CPU au LNG et à l'UPA. De tels inducteurs se retrouvent par exemple dans les médicaments anti-VIH efavirenz et ritonavir, certains médicaments contre la tuberculose et l'épilepsie, et les médicaments à base de plantes médicinales telles que le moût de St John. Pour les femmes utilisant ces médicaments et nécessitant une contraception d'urgence, un DIU au cuivre devrait leur être proposé ou, à défaut, une double dose de LNG (3 mg). De plus, l'efficacité des PCU à l'UPA peut être réduite en cas de prise de progestatif dans les 7 jours précédant ou les cinq jours suivant la prise d'UPA. L'utilisation de PCU à l'UPA n'est pas recommandée chez les femmes souffrant d'asthme sévère sous corticoïde oral ou les femmes souffrant d'insuffisance hépatique grave.

- **Grossesse extra-utérine** : Aucun des traitements PCU n'augmente le risque de grossesse extra-utérine.
- **Obésité** : Les PCU peuvent s'avérer moins efficaces chez les femmes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ que chez les femmes avec un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$. Pour les femmes avec un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, un DIU au cuivre ou un traitement à l'UPA est recommandé. Alternativement, une double dose de LNG peut être envisagée. Une femme ne doit jamais se voir refuser l'accès aux PCU en raison d'un poids ou IMC élevé.

Systèmes de prestations de services : Tous les hommes, les femmes et les jeunes filles devraient recevoir des informations sur les PCU avant que le besoin ne survienne. Pour s'assurer d'avoir des PCU au moment voulu, se procurer une ordonnance ou une boîte de PCU d'avance peut être envisagé.

Sélection et Délivrance des PCU : Avec la multiplication des méthodes de contraception d'urgence disponibles, les femmes doivent avoir accès à une information complète afin de choisir la méthode qui leur convient le mieux, à chaque fois qu'une contraception d'urgence est nécessaire. Aucun suivi n'est nécessaire après l'utilisation de contraception d'urgence.

Commencer ou reprendre une contraception régulière après utilisation d'une PCU : les femmes doivent être informées du risque accru de grossesse après utilisation de PCU en cas de rapports sexuels ultérieurs non protégés au cours du même cycle menstruel et du fait qu'une PCU ne constitue pas une contraception pour les rapports non protégés futurs. Dès lors, après avoir utilisé une PCU, une femme doit utiliser une autre méthode de contraception avant de reprendre toute activité sexuelle.

- Si elle a utilisé une PCU au LNG ou la « méthode Yuzpe », une méthode barrière ou l'abstinence est conseillée pendant une semaine. Les méthodes contraceptives hormonales combinées ou à progestatif seul (pilules, timbres, injection, implants, anneau vaginal) peuvent être démarrées ou recommencées sans danger le même jour que la PCU.
- Si elle a utilisé une PCU à l'UPA, une méthode barrière ou l'abstinence est conseillée pendant deux semaines. Les méthodes contraceptives hormonales combinées ou à progestatif seul (pilules, timbres, injection, implants, anneau vaginal) à l'exception du dispositif intra-utérin au LNG (DIU-LNG), peuvent être démarrées sans danger 5 jours entiers après la prise de PCU.

En cas de grossesse malgré l'utilisation d'une PCU : Il est possible qu'une femme ayant utilisé des PCU se découvre enceinte peu après parce que les PCU n'ont pas fonctionné, parce qu'elle était déjà enceinte avant de prendre les PCU, ou alors parce que des rapports sexuels après avoir pris des PCU ont mené à une grossesse. Quel que soit le cas, il faut qu'elle sache que les PCU n'ont aucun effet négatif sur la grossesse.

1. INTRODUCTION

Malgré la disponibilité de méthodes contraceptives extrêmement efficaces, beaucoup de grossesses surviennent de façon inattendue ou sont non désirées. Ces grossesses peuvent comporter un risque sérieux de morbidité et de mortalité, en particulier dans un cadre où l'on ne peut avoir accès à une interruption volontaire de grossesse en toute sécurité, ou encore dans des cas où des services obstétricaux de qualité ne sont pas disponibles pour les femmes souhaitant mener leur grossesse à terme. Beaucoup de ces grossesses non désirées peuvent être évitées par le recours à la contraception d'urgence.

La contraception d'urgence fait référence à toutes méthodes pouvant être utilisées pour empêcher une grossesse après des rapports sexuels non ou mal protégés. L'accès rapide aux méthodes de contraception d'urgence et à l'information est un droit pour toutes les femmes et les jeunes filles à risque de grossesse non désirée. La contraception d'urgence doit de ce fait faire partie intégrante des programmes nationaux de planification familiale, et des services de santé pour les populations les plus à risque de rapports sexuels non protégés, notamment les services de soins après une agression sexuelle et les services pour les femmes et jeunes filles dans les situations d'urgence ou de crise humanitaire.¹

2. INDICATIONS

Les PCU sont des médicaments administrables par voie orale pouvant être utilisés pour éviter une grossesse après un rapport sexuel non protégé ou mal protégé. Les PCU sont parfois appelées « pilule du lendemain » ou « contraceptif post-coïtal ».

Les PCU sont indiquées lorsque :

- aucun contraceptif n'a été utilisé ;
- un contraceptif n'a pas été utilisé correctement ;
- un contraceptif a été utilisé correctement mais n'a pas fonctionné.

Ci-dessous, des exemples de situations courantes dans lesquelles une femme peut avoir recours à la PCU malgré l'utilisation d'une méthode contraceptive régulière :²

- Préservatif qui s'est déchiré, a glissé ou n'a pas été utilisé correctement.
- Oubli de 3 pilules contraceptives orales combinées consécutives ou plus.
- Délai de plus de 3 heures après l'heure de prise habituelle de la pilule au LNG seul (minipilule), soit plus de 27 heures depuis la dernière prise.
- Délai de plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle de la pilule au désogestrel (0,75 mg), soit plus de 36 heures après la dernière prise.
- Retard de plus de 2 semaines pour l'injection d'énanthate de noréthistérone ou EN-NET (progestatif seul).
- Retard de plus de 4 semaines pour l'injection d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt ou DMPA (progestatif seul).
- Retard de plus de 7 jours pour l'injection de contraceptif hormonal combiné.
- Diaphragme ou cape cervicale déplacés, cassés, déchirés ou retirés trop tôt.
- Retrait trop tard avec éjaculation dans le vagin ou sur les organes génitaux externes.
- Comprimé ou film de spermicide qui n'a pas fondu avant le rapport sexuel.

- Mauvais calcul de la période d'abstinence ou échec du couple à respecter l'abstinence ou à utiliser une méthode barrière pendant la période fertile du cycle dans le cas de méthode basée sur la connaissance de la fertilité.
- Expulsion du dispositif intra-utérin (DIU) ou de l'implant contraceptif hormonal.
- Méthode utilisée au-delà de la période d'efficacité indiquée par le fabricant.

En raison des difficultés à déterminer le risque de grossesse quelle que soit la situation, et les conséquences sérieuses d'une grossesse inattendue ou non désirée, une femme qui ne veut pas être enceinte devrait envisager de prendre une PCU après tout rapport sexuel pendant lequel la protection contraceptive n'a pas été raisonnablement assurée. Les PCU sont particulièrement indiquées en cas de rapport sexuel sans consentement (viol) lorsque la femme n'était pas protégée par un contraceptif efficace.

3. TRAITEMENTS PCU

Il existe quatre traitements principaux de contraception d'urgence. Ces lignes de conduite se concentrent principalement sur deux des quatre traitements PCU, celui contenant l'hormone de synthèse progestative appelée lévonorgestrel, et celui contenant un modulateur ciblé des récepteurs de la progestérone appelé acétate d'ulipristal :

- Traitement au lévonorgestrel (LNG) : 1,5 mg de LNG en une seule prise ou 2 prises de 0,75 mg chacune ;
- Traitement par acétate d'ulipristal (UPA) : 30 mg d'AUP en une seule prise.

Les traitements PCU à base de LNG sont commercialisés depuis près de 20 ans et sont actuellement disponibles dans la plupart des pays. La dernière génération de PCU, les formules à base d'acétate d'UPA a été mise sur le marché pour la première fois en Europe en 2009, aux États-Unis en 2010, et sont désormais disponibles dans de nombreux pays.

Ces deux traitements sont commercialisés en tant que produits spéciaux spécifiquement emballés et étiquetés pour la contraception d'urgence. Les PCU à l'acétate d'UPA sont indiquées pour une utilisation jusqu'à 120 heures après un rapport sexuel non protégé.^{3,4,5} Les CPU à base de LNG sont indiquées pour une utilisation jusqu'à 72 heures après un rapport non protégé. L'utilisation hors-indication du LNG au-delà de 72 heures était et est toujours fréquente (surtout avant la commercialisation des PCU à l'UPA et dans les endroits où l'UPA n'est pas disponible), d'autant plus que les données semblent indiquer une efficacité modérée jusqu'à 96 heures après un rapport non protégé.⁶

Deux autres produits PCU ont été étudiés de près, l'un contenant de la mifépristone, un modulateur des récepteurs de la progestérone, et l'autre contenant une association d'œstrogène et de progestagène :

- Traitement à la mifépristone : comprimé 10-25 mg de mifépristone en une seule prise ;
- Traitement hormonal combiné (Yuzpe) : une dose de 100 µg d'éthinylestradiol et 0,5 mg de LNG suivi d'une seconde dose identique 12 heures plus tard.

Les PCU à la mifépristone sont disponibles comme produits PCU spécifiques seulement dans quelques pays dont l'Arménie, la Chine, la Moldavie, l'Ukraine, la Russie et le Vietnam. Ce traitement est a priori efficace jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé. Le

traitement hormonal combiné (méthode Yuzpe) n'est actuellement pas commercialisé, mais il peut être reconstitué à partir de nombreuses marques de pilules contraceptives orales facilement disponibles. Ce traitement peut être utile dans un contexte où aucun des produits spécifiques n'est disponible. Des données suggèrent que les traitements hormonaux combinés sont efficaces jusqu'à 3 jours après le rapport sexuel et probablement jusqu'à 5 jours.^{7,8} Une liste des produits PCU et de leurs traitements est disponible par pays sur les sites www.emergencycontraception.org et www.not-2-late.com.

4. MODE D'ACTION

Le mécanisme d'action primaire documenté pour les traitements au LNG et à l'UPA est celui de l'interférence avec le processus d'ovulation.^{9,10,11,12} Si pris avant le début du pic d'hormone lutéinisante (LH), le LNG peut inhiber ce pic, ralentissant ainsi le développement et la maturation et/ou la libération de l'ovule. Il a été démontré que l'UPA empêche l'ovulation avant et après le début du pic de LH, retardant ainsi la rupture folliculaire d'au moins 5 jours.^{13,14,15} L'ovulation n'est pas empêchée si le LNG ou l'UPA est administré le jour même du pic de LH.¹⁶

Plusieurs études ont montré que les traitements au LNG n'empêchent pas l'implantation d'un ovule fécondé dans l'utérus.^{17,18,19} Des recherches antérieures avec l'UPA semblaient montrer des changements mineurs au niveau de l'endomètre, notamment certains aspects de la fonction et de la réceptivité endométriale.^{20,21} Une étude sur l'administration d'UPA en milieu de cycle semble montrer un effet sur l'expression des gènes endométriaux.²² Deux études fonctionnelles sur l'implantation des embryons humains (avec des modèles d'implantation in-vitro) ont montré que l'UPA au dosage utilisé dans les PCU n'affecte le processus d'implantation de l'embryon humain.^{23,24} De plus, il a été montré qu'un pourcentage significativement plus important de grossesses étaient évitées lorsque le LNG et l'UPA étaient administrés avant l'ovulation plutôt qu'après l'ovulation.^{25,26,27} Malgré un effet possible sur la réceptivité ou la maturation de l'endomètre, aucune efficacité n'a été démontrée lorsque l'UPA est administré après l'ovulation. Ceci est également le cas avec le LNG.

Des mécanismes potentiels supplémentaires comprennent une interférence avec la fonction du corps jaune, un épaissement de la glaire cervicale ayant pour résultat le blocage des spermatozoïdes, et des modifications dans le transport de ceux-ci ou de l'ovule dans les trompes, ou l'inhibition de la fonction des spermatozoïdes.²⁸

S'il est pris après que l'implantation a eu lieu, les traitements au LNG ou à l'UPA n'ont aucun effet sur une grossesse en cours et n'augmentent pas les risques de fausse-couche.^{29,30,31,32,33,34}

5. EFFICACITÉ

Douze études sur le traitement au LNG comprenant au total plus de 13 500 femmes ont conclu que ce traitement réduisait le risque de grossesse de 52% à 100% après un seul rapport sexuel.^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46} Une analyse rigoureuse des données de deux essais randomisés a montré que le traitement au LNG réduit le risque absolu de grossesse après un rapport sexuel non protégé d'au moins 49% (intervalle de confiance à 95% : 17%-69%).⁴⁷

Certaines données suggèrent que l'efficacité du traitement au LNG diminue avec le temps passé depuis le rapport sexuel.^{48,49} En revanche, une analyse combinée des données de quatre études de grande envergure n'a pas montré de baisse significative de l'efficacité de ce traitement

pendant les 4 jours suivant le rapport sexuel. Dans cette analyse, le traitement semble avoir eu peu, voire aucune efficacité lorsque pris le 5^{ème} jour.⁵⁰ Dans la mesure où les données sont contradictoires, la recommandation la plus prudente est donc de toujours prendre le LNG dès que possible après le rapport.

Plusieurs études ont montré que l'efficacité et les effets secondaires du traitement au LNG sont équivalents, que l'hormone soit prise en une seule dose de 1,5 mg ou en deux doses de 0,75 mg, que ce soit à 12 ou 24 heures d'intervalle.^{51,52,53,54} Cependant, dans la mesure où il est plus simple pour l'utilisatrice de prendre une seule dose plutôt que deux à 12 heures d'intervalle, il est actuellement recommandé pour la PCU au LNG présentée en deux comprimés, de prendre les deux comprimés en une seule fois.⁵⁵

Deux essais randomisés ont conclu que le traitement à l'UPA était au moins aussi efficace que le traitement au LNG lorsqu'il est pris dans les 72 heures après le rapport sexuel.^{56,57} Une analyse combinant les données de ces deux études suggère que le traitement à l'UPA est plus efficace lorsqu'il est pris dans les 5 jours suivant le rapport sexuel, avec aucune diminution de l'efficacité du traitement dans les 5 jours suivant le rapport.⁵⁸ Cependant, étant donné que l'efficacité semble reposer sur le retardement de l'ovulation, il est plus prudent de prendre la dose d'UPA le plus tôt possible après le rapport sexuel.

Quel que soit le traitement utilisé, le risque de grossesse est substantiellement plus élevé si la femme a d'autres rapports sexuels non protégés après la prise de PCU au cours du même cycle menstruel que si elle n'en n'a pas.

Il a été montré qu'un certain nombre de facteurs pouvaient affecter l'efficacité des traitements au LNG et à l'UPA, comme le poids et l'IMC de la patiente ainsi que l'utilisation concomitante de certains médicaments (voir paragraphe 10).

Le traitement à la mifépristone est plus efficace que le traitement au LNG^{59,60} mais il n'y a jamais eu de comparaison directe avec le traitement à l'UPA. Une revue systématique a indiqué que des doses de 25-50 mg de mifépristone pouvaient être considérablement plus efficaces pour une contraception d'urgence qu'une dose de 10 mg.^{61,62}

Le traitement hormonal combiné est le moins efficace des quatre traitements PCU.^{63,64}

Malgré l'efficacité des PCU dans la réduction du risque de grossesse après un rapport sexuel non protégé, il a été observé que l'augmentation de l'accessibilité de cette méthode à la population ne réduit pas les taux de grossesses non désirées et d'avortements.^{65,66,67} La raison de cette contradiction est due en partie au fait que, malgré l'accès facile et rapide aux PCU, les femmes ne les utilisent pas après chaque rapport sexuel non protégé.⁶⁸ S'attaquer au problème de santé publique que sont les grossesses non désirées requiert une approche multidimensionnelle dont les PCU ne sont qu'un aspect.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les PCU sont extrêmement sûres. Aucune mort ou complication sérieuse n'a pu être liée à un traitement avec les PCU. D'après les Critères de Recevabilité Médicale (CRM) pour l'utilisation de méthodes contraceptives de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) (cinquième édition), il n'existe pas de situations pour lesquelles les risques de l'utilisation des PCU au LNG ou à l'UPA l'emportent sur les bénéfices.^{69,70}

Les effets secondaires sont médicalement bénins et résolutifs mais peuvent gêner certaines utilisatrices. Le traitement hormonal combiné est le traitement associé à la plus forte incidence d'effets secondaires. Etant associées à un risque moindre de nausées et de vomissements, l'OMS recommande l'utilisation dédiée des PCU au LNG et à l'UPA plutôt qu'un traitement hormonal combiné.^{71,72} Les principaux effets secondaires sont décrits ci-dessous.

6.1 Saignements vaginaux anormaux

La majorité des femmes ayant utilisé des PCU ont eu leurs règles dans les 7 jours autour de la date prévue. Il a été rapporté que les règles arrivent en moyenne 1 jour plus tôt que la date prévue après prise du traitement au LNG, et 2 jours plus tard que la date prévue après prise du traitement par UPA. Environ 24% des femmes ayant pris part aux essais cliniques de l'UPA ont rapporté un retard de plus de 7 jours.⁷³ Certaines femmes ont des saignements anormaux ou des pertes après avoir pris des PCU.^{74,75} La proportion de femmes présentant cet effet secondaire varie selon les études.

Les saignements dus aux PCU ne sont pas dangereux et se résolvent sans traitement.

6.2 Nausées et vomissements

Les nausées sont observées chez moins de 20% des femmes utilisant le traitement au LNG^{76,77} et chez environ 12% des femmes utilisant le traitement à l'UPA.^{78,79} Des vomissements sont observés chez moins de 2% des femmes ayant recours à un traitement de contraception d'urgence.⁸⁰ L'utilisation systématique d'antiémétique avant l'utilisation de ces traitements n'est donc pas recommandée.⁸¹

En cas de vomissements dans les deux heures suivant la prise d'une dose de LNG ou du traitement hormonal combiné, une autre dose doit être prise dès que possible. Si les vomissements surviennent dans les 3 heures après une dose d'UPA, la dose doit également être répétée dès que possible.⁸²

6.3 Autres symptômes

D'autres symptômes peuvent survenir chez des utilisatrices de PCU tels que maux de tête, douleurs abdominales, sensibilité des seins, vertiges, ou fatigue. Ces effets secondaires n'arrivent normalement pas plus de quelques jours après le traitement, et se résolvent généralement dans les 24 heures.⁸³

7. EFFETS SUR LA GROSSESSE

Des études faites chez des femmes qui sont tombées enceintes malgré l'utilisation du traitement au LNG ou qui l'ont utilisé par mégarde alors qu'elles étaient déjà enceintes, indiquent que ce traitement ne nuit ni à la femme enceinte ni à son fœtus ; plus particulièrement, cela n'augmente pas les taux de fausse-couches, de grossesses extra-utérines, de faible poids à la

naissance, de malformations congénitales, ou de complications durant la grossesse.^{84,85} Les données de pharmacovigilance collectées pour les PCU à l'UPA confirment l'innocuité de ce traitement.⁸⁶ Les PCU au LNG et à l'UPA ne sont pas indiquées pour les femmes avec une grossesse avérée ou soupçonnée ; cependant, il n'existe aucun effet néfaste connu pour l'utilisatrice, la grossesse ou le fœtus en cas d'utilisation de PCU par inadvertance.⁸⁷

8. PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de circonstances pour lesquelles l'utilisation de PCU est dangereuse, même chez des femmes ayant des problèmes de santé. Dans les CRM de l'OMS, cinquième édition, il est dit qu'il n'existe pas de restriction quant à l'utilisation de LNG, d'UPA ou de contraceptifs oraux combinés (COC) en contraception d'urgence.⁸⁸ Les contre-indications reconnues pour les contraceptifs oraux ne s'appliquent pas aux PCU. Plus particulièrement, les contre-indications suivantes **ne constituent en aucun cas des contre-indications aux PCU** : jeune âge, obésité, antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse, cancer du sein passé ou présent, grossesse extra-utérine antérieure, allaitement, migraine, maladies cardiovasculaires, maladies du foie, diabète, hypertension, et utilisation préalable d'une PCU au cours du même cycle menstruel.

Les PCU ne sont pas recommandées chez les femmes dont la grossesse a été confirmée parce qu'elles n'auront aucun effet. Cependant, si la grossesse n'a pas été confirmée, ou si la situation n'est pas claire, les PCU peuvent être utilisées étant donné que rien ne prouve qu'elles puissent être nuisibles au fœtus en croissance.

9. DÉPISTAGE CLINIQUE

Dans la mesure où les PCU sont sans danger pour toutes les femmes et où celles-ci sont capables de déterminer elles-mêmes si elles ont eu un rapport sexuel non protégé ou mal protégé, aucun test préalable à l'usage des PCU n'est donc nécessaire. Il est inutile de procéder à des contrôles cliniques particuliers (par ex : tests de grossesse, pression artérielle, tests de laboratoire, examen gynécologique). Les PCU sont tout à fait appropriées pour une délivrance sans ordonnance médicale.

10. PROBLÈMES SPÉCIFIQUES

Plusieurs problèmes fréquemment soulevés concernant les PCU sont examinés ci-dessous.

10.1 Utilisation chez l'adolescente

Les adolescentes devraient pouvoir avoir accès aux PCU sans être limitées par un quelconque souci clinique ou relatif aux lignes de conduite. Les PCU sont sans danger pour toutes les femmes quel que soit leur âge. Les risques d'effets secondaires ne sont pas plus élevés chez les adolescentes⁸⁹ et celles-ci sont capables de comprendre la notice et autres instructions d'utilisation de la méthode.⁹⁰

La contraception d'urgence devrait être incorporée dans les directives de planification familiale à destination des adolescents, des hommes et des femmes, ainsi que des familles d'adolescents handicapés, quels que soient leurs orientations et comportements sexuels.⁹¹

L'OMS recommande vivement de proposer la contraception d'urgence aux jeunes filles victimes de viol avec pénétration pénovaginale qui se présentent dans les 5 jours suivant l'agression. Cela

concerne les jeunes filles déjà réglées ainsi que les jeunes filles aux premiers stades de la puberté (l'ovulation pouvant se produire avant même l'apparition des règles). Le LNG et l'UPA sont recommandés en tant que traitement de première ligne. S'ils ne sont pas disponibles, un traitement contraceptif hormonal combiné peut leur être proposé.⁹²

10.2 Allaitement

Une femme ayant accouché depuis moins de 6 mois, qui allaite exclusivement et qui n'a pas eu ses règles depuis l'accouchement, a très peu de chance d'ovuler et n'aura donc probablement pas besoin d'utiliser une PCU. Cependant, une femme qui ne remplit pas simultanément ces trois critères a plus de risques de tomber enceinte.⁹³

Dans les CRM pour l'utilisation de méthodes contraceptives, l'OMS indique que les PCU au LNG ne sont pas contre-indiquées pendant l'allaitement et que les traitements à l'UPA peuvent généralement être utilisés par les mères allaitantes, mais par mesure de précaution, l'allaitement devrait être suspendu pendant une semaine. Durant cette période, le lait maternel devrait être tiré et éliminé.⁹⁴

10.3 Utilisation de la PCU avant un rapport sexuel

Une précédente revue systématique des données sur l'utilisation péricoïtale de contraceptifs hormonaux au LNG suggère que cette pratique est sûre avec une efficacité modérée. Par péricoïtale, on entend l'utilisation d'une méthode contraceptive immédiatement avant ou immédiatement après chaque rapport sexuel, au cours d'un ou plusieurs cycles menstruels.⁹⁵ Dans une étude plus récente, l'efficacité, l'innocuité et l'acceptabilité d'une contraception orale péricoïtale avec 1,5 mg de LNG ont été évaluées chez des femmes à qui l'ont avait demandé de prendre une dose jusqu'à 24 heures avant ou après un rapport sexuel pendant les 6,5 mois de l'étude. Les résultats indiquent que cette méthode avait une efficacité modérée et était bien acceptée et tolérée chez des femmes en bonne santé ayant jusqu'à six rapports par mois.⁹⁶

À noter cependant, que l'utilisation de LNG en tant que contraception péricoïtale nécessiterait de plus amples recherches. Avec des études supplémentaires, cette utilisation pourrait s'avérer appropriée pour des femmes ayant des rapports peu fréquents et à faible risque d'infections sexuellement transmissibles (IST), qui seraient plus à même d'accepter une contraception un peu moins efficace.

Si une femme a la possibilité de prévoir l'utilisation d'une méthode de contraception avant un rapport sexuel, il est recommandé d'utiliser une autre méthode que les PCU.

10.4 Utilisation après plus d'un rapport non protégé

Les femmes devraient essayer d'utiliser les PCU aussi rapidement que possible après chaque rapport sexuel non protégé ; attendre plusieurs rapports n'est pas recommandé. De même, une femme ne devrait pas s'abstenir de prendre des PCU seulement parce qu'elle a eu plusieurs rapports non protégés, bien qu'il faille qu'elle sache que l'efficacité des PCU peut être limitée si le rapport non protégé le plus ancien a eu lieu il y a plus de 4 ou 5 jours. Il est préférable de n'utiliser qu'un seul traitement PCU à la fois, quel que soit le nombre de rapports sexuels préalables. Si tous les rapports sexuels non protégés ont eu lieu au cours des dernières 120 heures, l'utilisation de PCU à l'UPA est recommandée. Si les rapports ont tous eu lieu au cours des dernières 72 heures, les PCU au LNG ou à l'UPA peuvent être utilisées sans distinction.⁹⁷

10.5 Utilisation répétée

Bien que les PCU ne soient pas prévues pour une utilisation répétée délibérée, ou pour une utilisation en tant que méthode de contraception régulière, l'utilisation répétée de PCU est extrêmement sûre. Comparée aux risques potentiels pour la santé d'une grossesse non désirée ou d'un avortement non médicalisé, l'utilisation de PCU pour prévenir une grossesse non désirée est bien plus sûre. Toutes les femmes devraient pouvoir obtenir et utiliser des PCU chaque fois qu'elles en ont besoin. À noter cependant, que les méthodes de contraception régulières sont plus efficaces que les PCU, et que seules les méthodes barrières, telles que les préservatifs, protègent contre le VIH et les IST.

Les PCU ne sont associées à aucun risque de surdosage, et les données suggèrent que l'efficacité de ces traitements ne diminue pas avec une utilisation répétée.⁹⁸ Une étude récente a suivi des femmes utilisant 1,5 mg de LNG jusqu'à six fois par mois, et n'a révélé aucun effet indésirable et un taux de grossesse comparable à celui de femmes utilisant des préservatifs.⁹⁹ Plusieurs études plus anciennes avaient déjà montré que l'utilisation de PCU au LNG comme méthode contraceptive régulière est sans danger.¹⁰⁰ Ces données sont rassurantes et montrent que les femmes peuvent utiliser en toute sécurité les traitements au LNG autant de fois ou aussi souvent que nécessaire. Certains experts estiment que pas plus d'une dose n'est nécessaire par tranche de 24 heures.^{101,102,103}

L'utilisation répétée de PCU à l'UPA (tous les 5 ou 7 jours sur une période pouvant aller jusqu'à huit semaines) a également été étudiée récemment, et les données d'innocuité indiquent que l'UPA peut être utilisé sans danger plus d'une fois au cours d'un même cycle menstruel.¹⁰⁴ L'efficacité du traitement à l'UPA peut néanmoins être réduite en cas d'utilisation récente ou ultérieure de LNG.^{105,106} Dès lors, si une femme qui a utilisé un traitement au LNG récemment (au cours des cinq derniers jours) a de nouveau besoin d'une contraception d'urgence, il est préférable de réutiliser une PCU au LNG. Si une femme qui a utilisé un traitement à l'UPA récemment a de nouveau besoin d'une contraception d'urgence, il est préférable de réutiliser une PCU à l'UPA. Dans les deux cas, elle peut également envisager la mise en place d'un DIU au cuivre. L'utilisation répétée de PCU représente moins de danger qu'une grossesse.

10.6 Utilisation des PCU pendant la « période non fertile »

Des études ont montré que la fécondation ne peut résulter d'un rapport sexuel que si elle a lieu pendant un intervalle de 5-7 jours avant l'ovulation ou le jour de l'ovulation.¹⁰⁷ Théoriquement, les PCU ne sont pas nécessaires si un rapport sexuel non protégé a eu lieu à d'autres moments dans le cycle, parce que même sans PCU, les risques de grossesse seraient nuls. Cependant, en pratique, déterminer si un acte sexuel spécifique a eu lieu un jour fertile ou non fertile du cycle est souvent impossible. Les femmes ne devraient donc pas s'empêcher d'utiliser des PCU seulement parce qu'elles pensent qu'un rapport sexuel a eu lieu un jour non fertile.

10.7 Interactions médicamenteuses

Ces dernières années, un certain nombre de données sur les possibles interactions des CPU avec d'autres médicaments ont été recueillies. Bien qu'aucune interaction médicamenteuse ne soit associée à un risque pour la santé, certaines interactions sont susceptibles d'impacter l'efficacité des PCU au LNG et à l'UPA.

Traitement au lévonorgestrel:

- Les inducteurs d'enzymes hépatiques CYP450 peuvent réduire l'efficacité des PCU au LNG. Parmi eux, les médicaments anti-VIH efavirenz et ritonavir, certains médicaments contre la tuberculose et l'épilepsie, et les médicaments à base de plantes médicinales telles que le moût de St John.¹⁰⁸ Pour les femmes utilisant ces médicaments et nécessitant une contraception d'urgence, un DIU au cuivre devrait leur être proposé ou, à défaut, une double dose de LNG (3 mg).¹⁰⁹

Traitement à l'ulipristal :

- Les inducteurs d'enzymes hépatiques CYP450 peuvent réduire l'efficacité des PCU à l'UPA. Pour les femmes utilisant ces médicaments, un DIU au cuivre devrait leur être proposé. Une double dose d'UPA n'est pas recommandée.¹¹⁰
- L'efficacité des PCU à l'UPA pourrait être réduite en cas de prise de progestatif dans les 7 jours précédant ou les cinq jours suivant la prise d'UPA.¹¹¹
- L'utilisation de PCU à l'UPA n'est pas recommandée chez les femmes souffrant d'asthme sévère sous corticoïde oral.¹¹²
- En l'absence d'études spécifiques, le Résumé des Caractéristiques Produit des PCU à l'UPA recommande de ne pas utiliser l'UPA chez les femmes souffrant d'insuffisance hépatique grave.¹¹³
- Les médicaments utilisés pour augmenter le pH gastrique (tel que l'ésoméprazole) peuvent interférer avec l'UPA, mais la signification clinique de cette interaction pour les PCU à l'UPA n'est pas encore connue.¹¹⁴

Les PCU au LNG¹¹⁵ et à l'UPA¹¹⁶ contiennent toutes deux du monohydrate de lactose (en plus grande quantité dans les produits à l'UPA que ceux au LNG). Les femmes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas utiliser de traitement au LNG ni à l'UPA.

10.8 Grossesse extra-utérine

Toutes les méthodes de contraception réduisent le risque absolu de grossesse extra-utérine en empêchant une grossesse en général. Une analyse systématique de la littérature mondiale a révélé que 1% des grossesses survenant après l'utilisation du traitement au LNG, et 0.6% des grossesses survenant après l'utilisation du traitement à la mifépristone étaient extra-utérines. Ces chiffres sont similaires au risque de grossesses extra-utérines survenant sans utilisation de PCU.¹¹⁷

10.9 Obésité

Des études réalisées ces dernières années semblent montrer une diminution de l'efficacité des PCU au LNG et à l'UPA chez les femmes en surpoids et/ou avec un IMC élevé.^{118,119} D'après les CRM de l'OMS pour l'utilisation d'une contraception, les PCU pourraient être moins efficaces chez les femmes avec un IMC ≥ 30 kg/m² que chez les femmes dont l'IMC est < 25 kg/m².¹²⁰

Des études pharmacocinétiques récentes ont montré que l'obésité clinique réduit la biodisponibilité du LNG mais pas de l'UPA.^{121,122,123} Étant donné que l'effet négatif de l'obésité est plus important sur l'efficacité du LNG que sur celle de l'UPA, un DIU au cuivre ou une PCU à

l'UPA doivent être recommandés comme traitement de première ligne pour les femmes souffrant d'obésité. Une double dose de LNG peut également être envisagée si le DIU au cuivre ou l'UPA n'est pas une option possible.¹²⁴ Aucune femme ne doit se voir refuser l'accès à la contraception d'urgence en raison d'un poids ou IMC élevé.¹²⁵

11. SYSTÈME DE PRESTATION DE SERVICE

Le délai d'efficacité des PCU est très court. Pour cette raison, et afin de garantir aux femmes un accès efficace aux PCU, il convient de répondre aux questions sur la prestation de service.

11.1 Faire progresser l'éducation

Tous les efforts doivent être mis en œuvre afin de s'assurer que tous les hommes et les femmes reçoivent des informations sur les PCU avant que le besoin ne survienne.

Les messages clés incluent :

- Une femme ne souhaitant pas être enceinte doit envisager l'utilisation de PCU à chaque fois qu'elle a un rapport sexuel non ou insuffisamment protégé par une contraception efficace.
- Elle doit essayer d'obtenir et d'utiliser le contraceptif d'urgence aussi rapidement que possible.
- Les PCU n'apportent aucune protection pour les rapports sexuels non protégés à venir. Après la prise d'une PCU, le risque de tomber enceinte suite à un rapport non protégé est accru et il est donc recommandé de s'abstenir de tout rapport ou d'utiliser une contraception efficace pour le reste du cycle.
- Les PCU ne sont pas prévues pour être utilisées sur une base continue, mais leur utilisation répétée est sans danger. Des méthodes plus efficaces sont recommandées pour les femmes ayant des rapports fréquents.

De plus, chaque femme devrait savoir où et comment se procurer des PCU dans son quartier. Pour s'assurer d'avoir des PCU quand elle en a besoin, elle peut envisager de se procurer une boîte ou une prescription d'avance.

Les prestataires et programmes peuvent faire circuler ces messages grâce à de nombreuses approches, et notamment celles-ci :

- Donner des informations sur les PCU aux patientes se présentant pour un avortement ;
- Insérer des informations sur les PCU sur les sites internet des cliniques ou pharmacies et sur les messages de répondants téléphoniques ;
- Distribuer des informations sur les PCU en même temps que l'information sur d'autres méthodes de contraception ou médicaments ;
- Inclure des informations sur les PCU dans les programmes d'éducation sur la santé dans les écoles, les centres de loisirs pour jeunes ou autres endroits ;¹²⁶
- Créer des campagnes d'information et de publicité de masse pour les produits et services PCU.

11.2 Accessibilité des PCU

Les PCU doivent être rapidement disponibles afin d'en faciliter l'accès. Les PCU peuvent être vendues sans ordonnance, comme elles le sont dans la plupart des pays, parce qu'elles ne requièrent pas d'examen clinique ou de contrôle et que les femmes peuvent décider seules si elles ont besoin ou non du traitement. Cependant, si des femmes ont des difficultés à obtenir des PCU parce qu'une ordonnance est nécessaire ou pour toute autre raison, les prestataires et les programmes peuvent utiliser les approches suivantes afin de s'assurer que les femmes puissent obtenir et utiliser ce traitement rapidement :

- Fournir une ordonnance ou un produit d'avance ;
- Prescrire par téléphone sans rencontrer la femme ;
- Permettre à du personnel non traitant, tels que des employés de pharmacies, infirmières et travailleurs de santé, de fournir des PCU ;
- S'assurer que tout le personnel fournissant des soins ou des conseils aux femmes se présentant suite à une agression sexuelle leur proposera systématiquement des PCU ;
- Distribuer les PCU dans des environnements non cliniques, tels que les écoles, les magasins autres que les pharmacies et les bureaux de services sociaux.

12. DÉLIVRANCE DES PCU

Beaucoup de femmes utilisant des PCU les obtiennent sans ordonnance et n'auront pour cette raison probablement pas accès aux conseils d'un professionnel de santé. Cependant, si un prestataire est présent, les directives suivantes peuvent être utiles.

12.1 Sélection et délivrance de la méthode

- Un dispositif intra-utérin au cuivre est la méthode de contraception la plus efficace, et offre l'avantage supplémentaire d'une contraception continue pendant au moins 10 ans. Il est donc recommandé d'offrir cette alternative si celle-ci est rapidement disponible et si la femme est médicalement éligible pour l'utiliser. (voir les CRM de l'OMS pour l'utilisation d'une contraception, cinquième édition, 2015) Le DIU au cuivre peut être mis en place dans les cinq jours suivant un rapport non protégé. Si nécessaire, et lorsque le date de l'ovulation peut être estimée, le DIU peut être mis en place au-delà des cinq jours du moment que l'insertion n'est pas réalisée plus de cinq jours après l'ovulation.¹²⁷
- Si la femme choisit d'utiliser une PCU orale et si les PCU à l'UPA et au LNG sont toutes deux rapidement disponibles, il faut l'informer que le traitement à l'UPA peut être plus efficace, en particulier s'il s'est écoulé 4-5 jours depuis le premier rapport sexuel non protégé.¹²⁸ Cependant si un seul de ces produits est disponible, la patiente devra envisager l'utilisation immédiate de ce médicament plutôt que de retarder le traitement pour pouvoir obtenir un autre produit.
- Si le traitement au LNG est choisi et que le produit fourni contient deux comprimés de 0,75 mg de LNG, il faut conseiller à la femme de prendre les deux comprimés en même temps plutôt qu'à 12 heures d'intervalle comme indiqué sur l'emballage. Prendre les deux comprimés en même temps ne compromettra pas l'efficacité et n'augmentera pas les effets secondaires, mais cela évitera d'oublier ou de perdre la seconde dose.
- Si possible, fournir les PCU désirées et recommander aux femmes de les avaler immédiatement. Sinon, fournir une ordonnance et des indications sur l'endroit dans le quartier où la femme pourra trouver ce produit.

- Informer clairement les femmes que les PCU n'apportent aucune protection contre une grossesse en cas de rapports sexuels non protégés ultérieurs au cours du même cycle menstruel et qu'elles doivent alors songer à s'abstenir de tout rapport, à utiliser des préservatifs, ou commencer à mettre en place une méthode de contraception régulière immédiatement après l'utilisation d'une PCU au LNG (voir paragraphe 13).
- Mettre en garde l'utilisatrice que la contraception d'urgence ne protège absolument pas contre le VIH ou les autres IST.
- Dire à la patiente que si elle n'a pas ses règles dans les 3 semaines qui suivent la prise des comprimés, elle doit envisager la possibilité d'une grossesse et solliciter une évaluation et des soins appropriés.

12.2 Services supplémentaires optionnels

Des services supplémentaires ne sont pas nécessaires mais peuvent être proposés si la cliente le souhaite. Ces services peuvent inclure :

- La mise à disposition d'une méthode de contraception régulière (voir paragraphe 13) ;
- Un test de grossesse ;
- Analyse, prophylaxie, ou traitement d'infections sexuellement transmissibles. Informer la femme que les analyses ne pourront pas nécessairement diagnostiquer des infections très récentes, en particulier des infections qu'elle pourrait avoir contractées pendant le rapport sexuel non protégé le plus récent. Si cela représente un souci, recommander une analyse ultérieure après un délai approprié.

Les PCU ne doivent pas être refusées aux patientes qui déclinent ces services supplémentaires.

12.3 Suivi

Aucun rendez-vous pour un suivi n'est nécessaire après l'utilisation de PCU sauf si la patiente identifie un problème ou a des questions. Cependant, il faut l'encourager à solliciter un suivi médical si :

- Elle a besoin d'une contraception régulière ou si elle souhaite changer de méthode de contraception ;
- Elle n'a pas eu ses règles dans les 3 semaines qui suivent la prise de PCU parce que cela peut être un signe de grossesse ;
- Elle a des saignements irréguliers avec douleurs dans le bas-ventre quelques jours après la prise de PCU parce que ceux-ci peuvent constituer des signes de grossesse ectopique ;
- Elle souhaite subir les tests concernant d'éventuelles infections sexuellement transmissibles ;
- Elle a besoin d'aide pour des problèmes liés à un viol ;
- Elle présente d'autres soucis de santé.

13. COMMENCER OU REPRENDRE UNE CONTRACEPTION RÉGULIÈRE APRÈS UTILISATION D'UNE PCU

La prise d'une PCU augmente le risque de grossesse en cas de rapports sexuels non protégés ultérieurs au cours du même cycle menstruel. Les PCU n'offrent aucune protection pour les rapports non protégés à venir. Dès lors, après avoir utilisé une PCU, une femme doit utiliser une autre méthode de contraception avant de reprendre une activité sexuelle.

Contraceptifs hormonaux combinés ou à progestatifs seuls (pilules, timbres, injections, implants, anneau vaginal) :

Les résultats de recherches récentes suggèrent que la contraception hormonale peut perturber l'effet des PCU à l'UPA jusqu'à 5 jours après la prise d'UPA.^{129,130} Le choix et le timing pour la mise en place d'une contraception hormonale régulière vont donc dépendre du type de PCU utilisée.

- Si un traitement au LNG ou un traitement hormonal combiné a été utilisé comme contraception d'urgence, une méthode barrière ou l'abstinence est conseillée pendant une période d'une semaine. Toutes les méthodes contraceptives hormonales combinées ou à progestatif seul (pilules, timbres, injections, implants, anneau vaginal) peuvent être démarrées ou recommencées sans danger le même jour que la PCU au LNG. Le dispositif intra-utérin au LNG (DIU-LNG) peut également être inséré dès lors que tout risque de grossesse en cours est écarté.^{131,132}
- Si une PCU à l'UPA a été utilisée, une méthode barrière ou l'abstinence est conseillée pendant deux semaines. Toutes les méthodes contraceptives hormonales combinées ou à progestatif seul (pilules, timbres, injections, implants, anneau vaginal) à l'exception du DIU-LNG, peuvent être démarrées sans danger 5 jours entiers après la prise de PCU à l'UPA (c-à-d le sixième jour après le jour de la prise de la PCU à l'UPA).¹³³
-

Préservatifs ou autres méthodes barrières :

Commencer l'utilisation dès le rapport sexuel suivant.

Dispositif intra-utérin au cuivre (DIU Cu) :

Un DIU au cuivre inséré dans les 5 jours suivant le rapport sexuel fournira une contraception d'urgence hautement efficace. Les PCU orales ne sont donc pas nécessaires si ce type de DIU est inséré durant ce laps de temps. Si une femme souhaite un DIU au cuivre plus de 5 jours après l'utilisation de PCU, il est recommandé de l'insérer après le début des règles suivantes.

Méthodes de contraception naturelle :

Commencer après la première période menstruelle normale suivant l'utilisation de PCU. Noter que les premiers saignements après la prise de PCU peuvent ne pas être des règles « normales ». Utiliser une méthode barrière jusqu'aux prochaines règles.

Stérilisation :

Effectuer la procédure après le début des règles suivant l'utilisation d'une PCU. Utiliser une méthode barrière jusqu'à ce que la stérilisation soit effectuée.

14. EN CAS DE GROSSESSE CHEZ L'UTILISATRICE

Il est possible qu'une femme ayant utilisé des PCU se découvre enceinte peu après parce que les PCU n'ont pas fonctionné, parce qu'elle était déjà enceinte avant de prendre les PCU, ou alors parce que des rapports sexuels après avoir pris des PCU ont mené à une grossesse. Quel que soit le cas, il faut qu'elle sache que les PCU n'ont aucun effet négatif sur la grossesse. Qu'elle choisisse ou non de mener cette grossesse à terme, elle doit savoir qu'elle n'a besoin d'aucun traitement spécial du fait de l'exposition aux PCU.

RÉFÉRENCES

1. Emergency contraception [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2018 [cited 2018Feb1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/>
2. Emergency contraception (2018).
3. European public assessment report (EPAR) for ellaOne [Internet]. European Medicines Agency; 2018 [cited 2018May20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp
4. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *The Lancet* 2010;375:555–62.
5. Fine P, Mathe H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(2 Pt 1):257–63.
6. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011;84(1):35–9.
7. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *The Lancet* 2002;360(9348):1803–10.
8. Ellertson C, Evans M, Ferden S, et al. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(6):1168–71.
9. Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertility and Sterility*. 2010;93(6):2035–41.
10. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception*. 2001;63(3):111–21.
11. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Human Reproduction*. 2010;25(9):2256–63.
12. Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(1):65–71.
13. Brache (2010).
14. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P.g.l. L. Emergency contraception — mechanisms of action. *Contraception*. 2013;87:300–8.
15. Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
16. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013 (88):611–18).
17. Marions (2002).
18. Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction*. 2010;25(4):874–83.
19. Lalitkumar P, Lalitkumar S, Meng C, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction*. 2007;22:3031–7.
20. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, et al. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1820–7.
21. Stratton (2010).
22. Lira-Albarrán S, Durand M, Larrea-Shiavon M, González L, Barrera D, Vega C, et al. Ulipristal acetate administration at mid-cycle changes gene expression profiling of endometrial biopsies taken during the receptive period of the human menstrual cycle. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017 (447):1–11.

23. Li H-WR, Li Y-X, Li T-T, Fan H, Ng EH-Y, Yeung WS-B, et al. Effect of ulipristal acetate and mifepristone at emergency contraception dose on the embryo-endometrial attachment using an in vitro human trophoblastic spheroid and endometrial cell co-culture model. *Human Reproduction*. 2017;32:2414–22.
24. Berger C, Boggavarapu NR, Menezes J, Lalitkumar PGL, Gemzell-Danielsson K. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system. *Human Reproduction*. 2015;30:800–11.
25. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2011;84:486–92.
26. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2010;81:414–20.
27. Li H, Lo S, Ng E, Ho P. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Human Reproduction*. 2016;31:1200–7.
28. ²⁸ Mechanism of Action: How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? [Internet]. International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). 2012 [cited 2018Mar16]. Available from: <http://www.cecinfo.org/icecpublications/mechanism-action-levonorgestrel-emergency-contraceptive-pills-lng-ecpsprevent-pregnancy/>
29. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility*. 2005;84(2):296–9.
30. Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction*. 2009;24(7):1605–11.
31. Gemzell-Danielsson (2013)
32. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol J-L. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014;89:431–3.
33. European public assessment report (2018)
34. Glasier A. The rationale for use of Ulipristal Acetate as first line in emergency contraception: biological and clinical evidence. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30:688–90.
35. Glasier (2010).
36. von Hertzen (2002).
37. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception*. 2002;66(4):269–73.
38. Ngai SW, Fan S, Li S, et al. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Human Reproduction*. 2005;20(1):307–11.
39. Wu S, Wang C, Wang Y. A randomized, double-blind, multicentre study on comparing levonorgestrel and mifepristone for emergency contraception. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1999;34(6):327–30.
40. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(6):1307–13.
41. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(5):1089–97.
42. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reproduction*. 1993;8(3):389–92.
43. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *The Lancet*. 1998;352(9126):428–33.
44. Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria.

- Contraception. 2010;82(4):373–8.
45. Farajkhoda T, Khoshbin A, Enjezab B, Bokaei M, Karimi Zarchi M. Assessment of two emergency contraceptive regimens in Iran: levonorgestrel versus the Yuzpe. *Niger J Clin Pract* 2009;12(4):450–2.
 46. Noé (2011).
 47. Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception. *Contraception*. 2004;69(1):79–81.
 48. Creinin (2006).
 49. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. The Lancet*. 1999;353(9154):721.
 50. Piaggio (2011).
 51. von Hertzen (2002).
 52. Arowojolu (2002).
 53. Ngai (2005).
 54. Shen (2017).
 55. International Consortium for Emergency Contraception. Regimen Update: Timing and dosage levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills [Internet]. 2013 [cited 2018Mar16]. Available from: <http://www.cecinfo.org/icec-publications/regimen-updatetiming-dosage-levonorgestrel-alone-emergency-contraceptive-pills>
 56. Glasier (2010).
 57. Creinin (2006).
 58. Glasier (2010).
 59. Cheng L, Gulmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD001324.
 60. Shen (2017).
 61. Cheng (2008).
 62. Shen (2017).
 63. Cheng (2008).
 64. Shen (2017).
 65. Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(1):181–8.
 66. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010(2):CD005497.
 67. Rodriguez MI, Curtis KM, Gaffield ML, Jackson E, Kapp N. Advance supply of emergency contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013;87:590–601.
 68. Group ECW, Baird DT, Cameron S, Evers JLH, Gemzell-Danielsson K, Glasier A, et al. Emergency contraception. Widely available and effective but disappointing as a public health intervention: a review. *Human Reproduction*. 2015;30:751–60.
 69. Medical eligibility criteria for contraceptive use – Fifth edition. Geneva: Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization; 2015.
 70. Jatlaoui TC, Riley H, Curtis KM. Safety data for levonorgestrel, ulipristal acetate and Yuzpe regimens for emergency contraception. *Contraception*. 2016;93:93–112.
 71. Selected practice recommendations for contraceptive use – Third edition. Geneva: Reproductive Health and Research, World Health Organization; 2016.
 72. Koyama A, Hagopian L, Linden J. Emerging Options for Emergency Contraception. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*. 2013;7.
 73. Glasier (2010).
 74. Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2006;73(4):376–81.

75. Gainer E, Kenfack B, Mboudou E, Doh AS, Bouyer J. Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*. 2006;74(2):118–24.
76. von Hertzen (2002).
77. Task Force on Postovulatory Methods (1998).
78. Glasier (2010).
79. Fine (2010).
80. Rodriguez MI, Godfrey EM, Warden M, Curtis KM. Prevention and management of nausea and vomiting with emergency contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013;87:583–9.
81. Selected practice recommendations (2016).
82. Selected practice recommendations (2016).
83. Emergency contraception (2018).
84. De Santis (2005).
85. Zhang (2009).
86. Levy (2014).
87. Medical eligibility criteria (2015).
88. Medical eligibility criteria (2015).
89. Harper CC, Rocca CH, Darney PO, von Hertzen H, Raine TR. Tolerability of levonorgestrel emergency contraception in adolescents. *Am J Obstetrics & Gynecology*. 2004;191(4):1158–63.
90. Raine TR, Ricciotti N, Sokoloff A, Brown BA, Hummel A, Harper CC. An Over-the-Counter Simulation Study of a Single-Tablet Emergency Contraceptive in Young Females. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(4):772–9.
91. Committee on Adolescence. Policy Statement: Emergency Contraception. *Pediatrics*. 2012;130(6):1174–1182. *Pediatrics*. 2013;131:362.
92. Responding to children and adolescents who have been sexually abused: WHO clinical guidelines. Geneva: World Health Organization; 2017.
93. Van der Wijden C, Manion C. Lactational amenorrhoea method for family planning. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD001329. DOI: 10.1002/14651858.CD001329.pub2.
94. Medical eligibility criteria (2015)
95. Raymond EG, Halpern V, Lopez LM. Pericoital Oral Contraception With Levonorgestrel. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117:673–81.
96. Festin MP, Bahamondes L, Nguyen TMH, Habib N, Thamkhantho M, Singh K, et al. A prospective, open-label, single arm, multicentre study to evaluate efficacy, safety and acceptability of pericoital oral contraception using levonorgestrel 1.5 mg. *Human Reproduction*. 2016;31:530–40.
97. Selected practice recommendations (2016).
98. Raymond (2011).
99. Festin (2016).
100. Raymond (2011).
101. Clinical Guidance: Emergency Contraception - December 2017 [Internet]. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare; 2017 [cited 2018Feb2]. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/current-clinical-guidance/emergencycontraception/>
102. International Consortium for Emergency Contraception. Repeated Use of Emergency Contraceptive Pills: The Facts [Internet]. 2015 [cited 2018Feb1]. Available from: http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2015/10/ICEC_Repeat-Use_Oct-2015.pdf 103.
- Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Human Reproduction*. 2002;17(6):1472–6.
104. Jesam C, Cochon L, Salvatierra A, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, et al. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception*. 2016;93:310–6.
105. Brache V, Cochon L, Duijkers I, Levy D, Kapp N, Monteil C, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Human Reproduction*. 2015.

106. Cameron ST, Berger C, Michie L, Klipping C, Gemzell-Danielsson K. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when quickstarting a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study. *Human Reproduction*. 2015;30:1566–72.
107. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DO. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333(23):1517–21.
108. Clinical Guidance (2017)
109. European Medicines Agency — Levonelle 1500 microgram tablets and associated names. (2016). Ema.europa.eu. Retrieved 2 February 2018, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levonelle_1500_microgram_tablets_and_associated_names/human_referral_000405.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
110. Clinical Guidance (2017).
111. Clinical Guidance (2017).
112. European public assessment report (2018).
113. European public assessment report (2018).
114. Clinical Guidance (2017).
115. HRA Pharma UK and Ireland Limited [Internet]. Norlevo 1.5mg tablet - Summary of Product Characteristics (SPC). 2017 [cited 2018Feb15]. Available from: http://www.medicines.ie/medicine/11933/SPC/Norlevo_1.5mg_tablet/
116. HRA Pharma UK and Ireland Limited [Internet]. ellaOne 30 mg - Summary of Product Characteristics (SPC). 2017 [cited 2018Feb15]. Available from: <http://www.medicines.ie/medicine/15370/SPC/ellaOne+30+mg/>
117. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(6):1263–6.
118. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception*. 2011;84:363–7.
119. Kapp N, Abitbol JL, Mathé H, Scherrer B, Guillard H, Gainer E, Ulmann A. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*. 2015 Feb;91(2):97–104.
120. Medical eligibility criteria (2015)
121. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, Erikson DW, Jensen JT. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*. 2016;94:52–7.
122. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 2017;95:464–9.
123. Efficacy of Emergency Contraception and Body Weight: Current Understanding and Recommendations [Internet]. American Society for Emergency Contraception (ASEC). 2016 [cited 2018Feb2]. Available from: http://americansocietyforec.org/uploads/3/4/5/6/34568220/asec_ec_efficacy_and_weight_statement.pdf
124. Praditpan (2017).
125. Festin MP, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception*. 2017;95:50–54.
126. UNESCO & UNAIDS. International Technical Guidance on Sexuality Education (2018) [Internet]. [cited 2018Feb2]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/ITGSE_en.pdf
127. Medical eligibility criteria (2015).
128. Selected practice recommendations (2016).
129. Brache (2015).
130. Cameron (2015).
131. Selected practice recommendations (2016). 132. Clinical Guidance (2017).

133. Selected practice recommendations (2016).