

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Ulipristal Acétate : une contraception d'urgence étendue à 5 jours par Progesterone Receptor Modulator (Ellaone®)

U. GASPARD (1), F. KRIDELKA (2)

RESUME : La contraception d'urgence est une deuxième chance de prévention de la grossesse après un rapport non protégé. La contraception hormonale d'urgence par lévonorgestrel 1,5 mg présente une efficacité contraceptive seulement de 0 à 72 heures après rapport, avec des valeurs progressivement en chute. Il était donc nécessaire de rechercher un traitement alternatif montrant une efficacité contraceptive stable ainsi qu'une bonne tolérance pendant 5 jours, sachant par ailleurs que la survie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines approche justement de 5 jours. Des études comparatives portant sur plus de 3.000 jeunes femmes recevant soit le Progesterone Receptor Modulator (PRM) Ulipristal Acétate (VA 2914), antagoniste de la progestérone (30 mg en une prise), soit le lévonorgestrel (1,5 mg), ont été effectuées. Elles ont permis de montrer que le PRM était au moins aussi efficace que le lévonorgestrel, sinon plus, gardant la même efficacité pendant 120 heures après un rapport non protégé avec une bonne tolérance et établissant ainsi l'ulipristal acétate comme le nouveau standard en contraception hormonale d'urgence.

MOTS-CLÉS : Contraception d'urgence - Lévonorgestrel - Ulipristal Acétate - Progesterone Receptor Modulators

ULIPRISTAL ACETATE : AN EMERGENCY CONTRACEPTION EXTENDED TO 5 DAYS USING A PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR (ELLAONE®)

SUMMARY : Emergency contraception is a second chance for prevention of pregnancy after unprotected intercourse. Hormonal emergency contraception with levonorgestrel 1.5 mg, only provides an effective contraception from 0 to 72 hours after intercourse with decreasing effectiveness as time elapses. It was accordingly mandatory to develop an alternative approach with a stable contraceptive efficacy and good tolerance for 5 days, knowing additionally that the estimated lifespan of sperm in the female genital tract is about 5 days. In comparative studies bearing on more than 3.000 young women, the Progesterone Receptor Modulator (PRM) Ulipristal Acetate, a progesterone antagonist (taken in a single dose of 30 mg), or levonorgestrel (1.5 mg) were administered. Results indicated that the PRM was as effective as levonorgestrel, or even more, kept a stable efficacy for 120 hours after an unprotected intercourse, and was well tolerated. This establishes ulipristal acetate as the new standard for hormonal emergency contraception.

KEYWORDS : Emergency contraception - Levonorgestrel - Ulipristal Acetate - Progesterone Receptor Modulators

INTRODUCTION

Malgré une utilisation très répandue des diverses méthodes contraceptives, on reste confronté en Europe à 30% de grossesses qui ne sont pas désirées, alors que la plupart des méthodes fréquemment utilisées sont intrinsèquement très efficaces. Ceci indique évidemment un manque de motivation et d'appréciation du risque, un recours parfois à des méthodes moins efficaces ou, surtout, l'utilisation inadéquate de méthodes éprouvées (1). Pourtant, lorsque l'on est confronté à un rapport non correctement protégé, on peut recourir, quasi dans le monde entier, à la contraception d'urgence (ou EC, Emergency Contraception) directement, sans nécessité d'une prescription médicale. En effet, le recours au progestatif lévonorgestrel seul (1,5 mg), effectué dans les 3 jours suivant un rapport non protégé, peut se montrer efficace en empêchant l'occurrence de plus de la moitié des grossesses qui auraient dû survenir. Des travaux récents montrent que le recours à un PRM

(Progesterone Receptor Modulator) au lieu du progestatif lévonorgestrel (LNG) permet d'optimiser cette méthode et de porter la protection à 5 jours (2, 3).

CONTRACEPTION D'URGENCE RECORRANT AU PRM ULIPRISTAL ACÉTATE

La contraception progestative d'urgence est disponible dans 140 pays, et dans 50 d'entre eux, accessible en pharmacie sans prescription médicale. Cependant, elle reste sous-utilisée et n'a pas (encore) influencé le taux d'interruptions volontaires, malgré divers efforts pour munir, même en prévision éloignée, les femmes recourant à une contraception hormonale classique (4).

Actuellement, la méthode classique, approuvée, de contraception d'urgence repose sur la prise de 1,5 mg de LNG soit en une fois, soit en deux doses de 0,75 mg séparées de 12 heures, et ceci dans les 72 heures qui suivent un rapport non protégé. On remarque cependant une chute d'efficacité de la méthode LNG au-delà de 48h après le rapport, et d'autre part, les études portant sur un délai supérieur à 72h sont insuffisantes pour calculer un taux d'efficacité contraceptive. Au-delà de 72h, la seule méthode

(1) Professeur Honoraire, CHU de Liège, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU-Notre Dame des Bruyères, Liège.

effective consistait jusqu'actuellement en l'insertion d'un stérilet dans les 5 jours suivant un rapport non protégé, ce qui constitue une procédure plus invasive et souvent mal acceptée (5, 6). Or, cette période de 5 jours est absolument «stratégique» car 120h correspondent à l'estimation du temps de survie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines après un rapport sexuel, d'où l'intérêt de développer une méthode susceptible de couvrir cette période avec efficacité et bonne tolérance quel que soit le moment du cycle, plus ou moins proche de l'ovulation où le rapport litigieux s'est déroulé (7).

MÉCANISME D'ACTION DU PRM ULIPRISTAL ACÉTATE *VERSUS* LÉVONORGESTREL EN CONTRACEPTION D'URGENCE

Les PRMs sont une nouvelle classe de stéroïdes synthétiques pouvant interagir avec les récepteurs de la progestérone (PR) et pouvant exercer des effets agonistes, antagonistes ou mixtes du fait d'une liaison spécifique avec la PR, et d'une transactivation génomique également spécifique. Ces effets particuliers portent sur les différents tissus cibles de la progestérone. Le PRM de «1^{ère} génération» (Mifépristone ou RU 486) doté d'une activité puissamment antiprogestérone et d'une activité antiglucocorticoïde est utilisé essentiellement pour l'interruption volontaire de grossesse, mais des études préliminaires ont souligné sa capacité contraceptive en administration aiguë ou chronique (8). Son développement clinique a souffert de considérations socio-politiques défavorables, rendant son utilisation problématique. Par contre le CDB-2914 ou VA 2914 ou Ulipristal Acétate (UPA) (17-acetoxy-11(4-N, N-diméthylaminophényl)-19-norpregna-4,9-diène-3,20 dione) est un PRM de «seconde génération» dérivé de la 19-NOR progestérone (Fig. 1) qui est un puissant antagoniste de la progestérone.

Le radical en saillie au niveau du carbone 11 est responsable de l'activité antagoniste. L'UPA, peu hydrosoluble, doit être micronisé pour une bonne résorption orale; il exerce une action antiprogestérone, et une action antiglucocorticoïde beaucoup plus faible que la mifépristone; il n'a pas d'activité androgénique, oestrogénique ou minéralocorticoïde. Il exerce une activité bloquante sur l'élévation et le pic de LH hypophysaire et entraîne une désynchronisation de la maturation endométriale, deux éléments importants en contraception (8).

Par comparaison, le LNG est un progestatif puissant, androgénique et anti-estrogénique

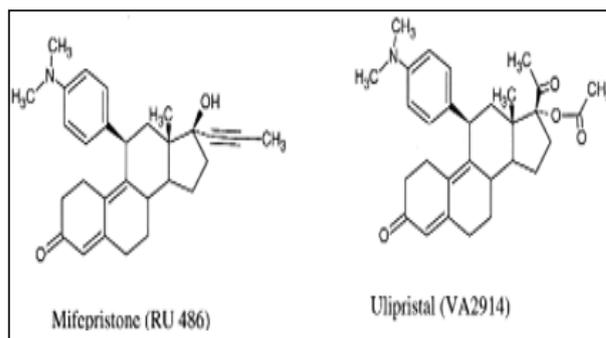


Figure 1. Structures chimiques d'un Progesterone Receptor Modulator (PRM) antagoniste de la progestérone de 1^{ère} génération (Mifépristone, RU 486) et d'un PRM antagoniste de la progestérone de 2^{ème} génération, Ulipristal Acetate (VA 2914 ou CDB 2914). Ces deux ligands de la progestérone présentent un groupement en saillie en C-11, responsable de leur potentiel antagoniste.

également capable de bloquer la sécrétion gonadotrope et d'interférer avec la maturation endométriale. En contraception d'urgence, et donc administration unique, le LNG inhibe l'ovulation dans 50% des cas, surtout lorsqu'il est administré tôt dans la phase folliculaire (là où le risque de conception est plus faible), beaucoup moins aux alentours du pic de LH, et son efficacité décline en postovulatoire, semblant incapable d'interférer avec l'implantation d'un oeuf fécondé (8-10). L'effet semble différent pour l'UPA. Dans une expérience randomisée-croisée, Brache et coll (11) ont administré 30 mg d'UPA ou de placebo au moment où le follicule dominant atteint 18 mm ou plus, c'est-à-dire au stade préovulatoire. Si l'administration est effectuée avant l'accroissement de la LH, la rupture ovulatoire du follicule est inhibée pour au moins 5 jours dans 100% des cas, dans 79% des cas si l'accroissement de LH était en cours, mais seulement dans 8% des cas si le pic LH venait d'avoir lieu. Ceci démontre une efficacité antiovulatoire encore présente alors que le LNG n'est déjà plus efficace. Les données concernant l'interférence avec l'implantation sont encore non concluantes.

EFFICACITÉ D'UPA *VERSUS* LNG EN CONTRACEPTION D'URGENCE

- Une étude de phase II (12) a d'abord recherché la non-infériorité d'UPA par rapport à LNG au travers d'un essai randomisé, en double insu, chez 1.549 jeunes femmes bien portantes âgées de plus de 18 ans et cherchant une contraception d'urgence dans les 72 heures suivant un rapport non protégé, à n'importe quel moment du cycle. Parmi les 775 patientes recevant 50 mg d'UPA en une fois, on dénombre 7 grossesses, soit 0,9% et chez les 774 ayant reçu 2 x 0,75mg de LNG,

13 grossesses se produisirent, soit 1,7%. L'efficacité de la contraception d'urgence est basée sur la comparaison entre le nombre de grossesses réellement observées, vis-à-vis des grossesses attendues. Le taux de ces dernières est calculé pour chaque jour du cycle selon les probabilités de conception. La probabilité conceptionnelle moyenne selon le modèle de Trussell et coll (13) s'établit ici aux alentours de 5,5% -mais, si l'on utilise le modèle WHO de Von Hertzen, l'estimation des grossesses attendues est plus élevée (env. 8%) (6). On considère que, si le taux de grossesses effectives est inférieur à la moitié des grossesses attendues, l'efficacité de la méthode est correcte. Ici, selon le modèle de Trussell, le taux de grossesses après contraception d'urgence devrait donc être inférieur à 2,5% (env.), ce qui est le cas. L'odds ratio (O.R.) comparant les résultats d'UPA vs LNG est en faveur de l'UPA : O.R. = 0,50 (intervalle de confiance IC 95% 0,18-1,24) mais de manière non significative (P=0,135). Le taux des grossesses évitées par rapport aux grossesses attendues s'établit sous UPA à 85% et sous LNG à 69%, ce qui correspond à un rapport de taux (Rate Ratio) de 1,2 (non significatif). Les données concernant la proportion de grossesses survenant 1 à 3 jours après le rapport non protégé sont reprises au tableau I.

Ce tableau met en évidence une tendance à l'accroissement du nombre de grossesses sous LNG en fonction du temps écoulé, au-delà de 48h, ce qui n'est pas le cas d'UPA. Au total, la non-infériorité d'UPA vis-à-vis de LNG est démontrée jusqu'à 72h après un rapport non protégé.

- Une étude non comparative de phase III a recherché si l'efficacité contraceptive d'une seule dose de 30 mg d'UPA administrée à des femmes bien portantes de plus de 18 ans, faiblis-

sait lorsque les patientes ne se présentaient que 48 à 120h après un rapport non protégé. Chez 1.241 femmes évaluables, 26 grossesses furent observées, soit 2,1% (IC 95% 1,4-3,1) alors que le taux attendu était de 5,5% soit 69 grossesses, la différence étant statistiquement significative. L'efficacité, exprimée en termes de grossesses évitées était au total de 62,3% (14).

Le tableau II montre très clairement qu'il n'y a aucune diminution d'efficacité de l'UPA administré en contraception d'urgence entre 48 et 120 heures. Une étude de régression linéaire ne montre aucune tendance à l'accroissement du risque de grossesse en fonction du temps écoulé jusque 120 h (P=0,44).

- Une 2^{ème} étude de phase III fut effectuée de manière randomisée en simple insu, comparant la contraception d'urgence par UPA 30 mg vis-à-vis de LNG 1,5 mg administré à des femmes bien portantes de plus de 16 ans ayant eu un rapport non protégé au cours des 5 jours (120h) précédents (15). Chez 941 femmes recevant l'UPA entre 0 et 120h après rapport, 15 grossesses soit 1,6% furent recensées tandis que sous LNG, 25 grossesses chez 958 femmes furent dénombrées, soit 2,6%. L'odds ratio était 0,57 (IC 95% 0,29-1,09) soit en faveur de l'efficacité de l'UPA, mais la différence n'était pas significative (P=0,091). Si l'on analyse les grossesses survenues après rapport non protégé entre 73 et 120h, on ne retrouve aucune grossesse après prise d'UPA (0/97) et 3 grossesses après LNG (3/106). La non-infériorité entre les 2 méthodes était de nouveau démontrée au cours de cette étude.

- Enfin, Glasier et al (15) effectuent une méta-analyse en regroupant l'étude de Creinin (12) et la leur, ce qui porte l'effectif des patientes évaluables à 1.714 ayant reçu l'UPA et 1.731 ayant reçu le LNG. On dénombre pour les rap-

TABLEAU I. EFFICACITÉ D'UPA ET LNG SELON L'INTERVALLE RAPPORT NON PROTÉGÉ-TRAITEMENT

	0 – 24 heures		25 – 48 heures		49 – 72 heures	
	UPA	LNG	UPA	LNG	UPA	LNG
Femmes exposées (n)	273	263	268	298	234	213
Grossesses attendues (n)*	19	14	14	16	14	12
Grossesses observées (n)	0	4	6	3	1	6
Efficacité (%)**	100	71	57	81	93	50

UPA = Ulipristal Acétate; LNG = Lévonorgestrel
 (*) calculé selon la date présumée d'ovulation et le modèle de probabilité conceptionnelle (réf. 6)
 (**) pourcentage des grossesses évitées par la méthode
 Tableau adapté selon Creinin et al. (réf. 12)

TABLEAU II. EFFICACITÉ CONTRACEPTIVE DE L'UPA SELON LE TEMPS ÉCOULÉ APRÈS UN RAPPORT NON PROTÉGÉ

	TOUT (48 – 120 h)	3 ^{ème} jour (48 – 72 h)	4 ^{ème} jour (73 – 96 h)	5 ^{ème} jour (97 – 120 h)
Femmes exposées (n)	1.241	693	390	158
Taux de grossesses attendues (*) (%)	5,5	6,0	5,0	4,9
Taux de grossesses observées (%)	2,1	2,3	2,1	1,3
Efficacité contraceptive (= % de grossesses prévenues)	62,3	61,9	57,9	75,0

(*) basé sur le modèle de probabilité conceptionnelle (Trussell J et al) (13); Adapté de Fine, P. et al (14).

TABLEAU III. IMPACT SUR LE CYCLE ET EFFETS ADVERSES LORS D'UNE CONTRACEPTION D'URGENCE PAR UPA ET LNG SELON 3 ÉTUDES

	CREININ (12)		FINE (14)	GLASIER (15)	
	UPA n = 775	LNG n = 774	UPA n = 1.523 (ITT)	UPA n = 1.104	LNG n = 1.117
Longueur du cycle traité (Δ en j.)	+ 2,64	-2,10	+ 2,80	+ 2,10	- 1,20
	P < 0,001 (*)			P < 0,001	
Saignements (%)	1	1	1	NR	NR
Spotting (%)	4	6	8	NR	NR
Pas de symptômes (%)	30	30	39	46	44
Céphalées (%)	29	29	9	19	19
Nausées (%)	29	24	9	13	11
Douleur abdominale (%)	31	27	7	8	11
Fatigue (%)	37	37	3	5	4
Etourdissements (%)	20	18	4	5	5
Mastalgie (%)	16	15	NR	NR	NR
Dysménorrhée (%)	NR	NR	4	13	14

UPA = Ulipristal Acétate
LNG = Lévonorgestrel
NR = Non rapporté
(*) Comparaison UPA-LNG

ports non protégés entre 0 et 120h, 22 grossesses sous UPA (1,3%) et 38 grossesses sous LNG (2,2%). L'odds ratio s'établit à 0,55 (IC 95% 0,32-0,93) soit une différence significative au profit d'UPA (P=0,025) avec 45% de grossesses en moins (22 vs 38) que lors du traitement par LNG. La significativité favorable à UPA est également vérifiée à 24 et 72h après rapport non protégé.

IMPACT SUR LE CYCLE ET EFFETS ADVERSES LIÉS AU TRAITEMENT PAR UPA VIS-À-VIS DE LNG

Dans l'ensemble, le traitement «one-shot», que ce soit par UPA ou par LNG, est très bien

supporté et on n'a pas -parmi près de 4.000 femmes traitées- observé d'effets adverses sévères. Dans les 3 études, colligées au tableau III, le décours du cycle est très peu perturbé avec 1% de saignement intra-cyclique et 4 à 8% de spotting.

Il faut savoir qu'avec UPA, le cycle sera significativement allongé de 2,1 à 2,8 jours avec, dans 19% des cas pour Fine et al (14), un délai de plus de 7 jours, tandis qu'avec LNG, l'effet est inverse, avec un raccourcissement (également significatif) de - 1,2 à - 2,1 jours. L'allongement sous UPA peut bien entendu être une source d'inquiétude pour la femme et la

pratique d'un test de grossesse après 3 jours de retard est justifiable.

Quant aux symptômes somatiques, ils restent discrets et tolérables et se résolvent spontanément. Trente à 46% des femmes ne vont présenter aucun symptôme. Par ordre décroissant on notera aussi bien sous LNG que sous UPA entre 9 et 29% de céphalées, entre 9 et 29% de nausées, entre 8 et 31% de douleurs abdomino-pelviennes puis fatigue, étourdissements, mastalgie et dysménorrhée. Dans tous les cas, la fréquence des symptômes est identique sous UPA et LNG. Il faut cependant remarquer que les valeurs les plus élevées ont été toutes retrouvées dans l'étude comparative de Creinin (12) où l'on observe que ces symptômes sont retrouvés plus fréquemment que dans les deux autres études : le fait que la dose d'UPA soit ici de 50 mg –contre 30 mg chez les deux autres– joue peut-être un rôle, mais cependant la fréquence des symptômes est aussi accrue sous LNG, alors qu'ici la dose est identique à celle utilisée par Glasier et al (15).

Enfin, les deux études de phase III (14, 15) rapportent un total de 76 grossesses effectives, dont 49 (64%) se terminèrent par une interruption volontaire de grossesse, 14 (18%) par une fausse couche spontanée et 9 donnèrent lieu à l'accouchement d'un enfant normal dans 4 cas, l'information manquant pour les 5 autres. Enfin, deux femmes enceintes furent perdues de vue.

ETABLISSEMENT D'UPA EN TANT QUE CONTRACEPTION D'URGENCE JUSQU'À 5 JOURS (120 H) APRÈS RAPPORT NON PROTÉGÉ

Ces 3 grandes études (12, 14, 15) mettent clairement en évidence que l'efficacité d'UPA 50 et 30 mg en une fois est non inférieure à l'efficacité contraceptive de LNG 1,5mg. De plus, alors que l'efficacité de LNG diminue dès 12h après un rapport non protégé et plus encore après 72 heures (limite de son indication approuvée), de manière inversement proportionnelle au temps écoulé (6), l'UPA garde la même efficacité de 0 à 120 heures après un rapport non protégé. La méta-analyse regroupant les études de Creinin et Glasier a une puissance suffisante pour indiquer qu'aussi bien entre 0 et 24h, 0 et 72h et 0 et 120h, l'efficacité de l'UPA est significativement supérieure à celle du LNG. Le nombre de grossesses prévenues par cette méthode s'établit entre 60 et 85% selon l'étude : cette différence est due à l'utilisation de modèles différents de probabilité conceptionnelle (6, 13). Il existait une répartition très homogène au cours des cycles des jours de rapport non pro-

tégé, mais, si l'on a observé des grossesses lorsque les rapports avaient eu lieu dans la «fenêtre» de fécondité, l'observation de grossesses après des rapports tardivement (ou précocement) dans le cycle montre combien la date d'ovulation présumée et le rappel par les femmes du moment exact du cycle, sont aléatoires. Ceci justifie que, quel que soit le jour du cycle où le rapport non protégé a eu lieu, la contraception d'urgence devrait être quand même administrée (14, 15).

L'efficacité supérieure de l'UPA semble reposer sur une importance beaucoup plus marquée de l'inhibition du pic mi-cyclique de LH par rapport à LNG, bien étudiée dans les travaux de Croxatto et Brache (9-11). Bien que UPA et LNG soient également susceptibles d'une action puissante sur l'endomètre (désynchronisation, trouble de maturation), l'impact spécifique sur l'efficacité contraceptive de cette action n'est pas quantitativement connue pour ces 2 substances.

Les données de sécurité, l'impact sur le cycle et la tolérance sont excellents avec ces deux traitements. Ils étaient déjà bien connus avec LNG vu sa large utilisation, mais pour UPA, les études précitées et l'utilisation d'UPA à des doses plus importantes et prolongées sont aussi rassurantes.

Ainsi, pour la première fois, le recours à UPA 30 mg permet d'obtenir une efficacité contraceptive significative pendant 120 heures, ce qui n'était obtenu à ce jour qu'avec l'insertion d'un dispositif intra-utérin. Ceci a conduit à l'approbation de l'indication 0-120 h par l'EMA, et la mise sur le marché belge, dès la fin 2009, d'Ulipristal Acétate 30 mg (Ellaone[®], Besins Healthcare).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sitruk-Ware R.— Contraception : an international perspective. *Contraception*, 2006, **73**, 215-222.
2. Moreau C, Bouyer J, Goulard H, et al.— The remaining barriers to the use of emergency contraception : perception of pregnancy risk by women undergoing induced abortions. *Contraception*, 2005, **71**, 202-207.
3. Ulmann A, Scherrer B, Mathé H, et al.—Meta-analysis of emergency contraception trials comparing ulipristal acetate with levonorgestrel. 8th Congress Eur Soc Gynecol Roma 10-13 September 2009, abstract book.
4. Raymond EG, Trussell J, Polis CB.— Population effect of increased access to emergency contraceptive pills : a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2007, **109**, 181-188.
5. von Hertzen H, Piaggio G, VanLook PF.— Emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on postovulatory methods of fertility regulation. *Lancet*, 1998, **352**, 1939.

6. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al.— Low dose Mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception : a WHO multicenter randomized trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1803-1810.
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DT.— 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**, 1517-1521.
8. Chabbert-Buffet N, Ouzounian S, Pintiaux-Kairis A, et al.— Contraceptive applications of progesterone receptor modulators. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, **13**, 222-230.
9. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, et al.— Pituitary-ovarian function following the standard emergency contraception dose or a single 0.75mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*, 2004, **70**, 442-450.
10. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, et al.— Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*, 2010, **81**, 414-420.
11. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al.— Immediate preovulatory administration of 30mg Ulipristal acétate significantly delays subsequent follicular rupture. *Hum Reprod*, 2010, **25**, 2256-2263.
12. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al.— Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006, **108**, 1089-1097.
13. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C.— New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*, 1998, **57**, 363-369.
14. Fine P, Mathe H, Ginde S, et al.— Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol*, 2010, **115**, 257-263.
15. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al.— Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception : a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 2010, **375**, 555-562.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Policlinique Universitaire L. Brull, 45, quai G. Kurth, B-4020 Liège Belgique.
Email : u.gaspard@chu.ulg.ac.be