



Population Reports

Nouveaux choix contraceptifs

Les usagers et les prestataires de planification familiale ont réclamé davantage de choix, souhaitant des méthodes contraceptives offrant une protection de haute efficacité, moins d'effets secondaires parallèles, moins onéreux et plus faciles d'utilisation. Pour répondre à ces modalités, les chercheurs améliorent les contraceptifs existants et mettent au point de nouvelles voies d'administration d'hormones.

L'apport d'une vaste gamme de méthodes de planification familiale sûres, efficaces et commodes, encourage un plus grand nombre de personnes à avoir recours à la contraception. Un plus grand choix assure la satisfaction des utilisateurs quant à leur méthode de planification familiale. La plupart des nouvelles méthodes présentées sur le marché aujourd'hui sont le résultat d'investissements réalisés il y a des années. Elles suivent un long processus de recherche et d'essais rigoureux aux fins de sécurité et d'efficacité, et doivent obtenir des homologations régulatrices avant de devenir disponibles.

Développements principaux

Ce rapport porte sur une série de contraceptifs innovateurs qui sont plus efficaces, présentent moins d'effets secondaires, dont la production est moins onéreuse et qui sont plus faciles à administrer que bon nombre des contraceptifs actuels. Quelques-uns de ces nouveaux contraceptifs, détaillés dans ce rapport, sont déjà disponibles dans certains pays, d'autres vont être introduits sous peu et les autres n'arriveront sur le marché que dans quelques années. Parmi les contra-



Melissa May, Population Council

Points saillants

Les essais cliniques évaluent l'efficacité et l'innocuité de nouveaux contraceptifs	3
Nouvelle préparation à faible dose d'AMPR	10
D'avantage de choix de longue durée pour les hommes	19

Table des matières

Résumé de la rédaction	1
La longue marche du développement des contraceptifs	3
Anneaux vaginaux	4
Contraception transdermique	6
Implants	7
Contraceptifs injectables combinés ..	9
Préservatifs	10
Méthodes basées sur la connaissance de la fécondité	12
Contraceptifs oraux	13
Dispositifs intra-utérins	14
Sterilisation féminine transcervicale ..	16
Contraception hormonale masculine	18
Bibliographie	20



Publié par le INFO Project, Center for Communication Programs, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 111 Market Place,

Suite 310, Baltimore, Maryland 21202, USA

Avril 2005

ceptifs perfectionnés récemment disponibles ou en cours de développement, il convient de noter :

Anneaux vaginaux : les anneaux vaginaux constituent un nouveau moyen d'administration d'hormones contraceptives directement dans le sang et sont contrôlés par l'utilisatrice. Les anneaux sont plus faciles à utiliser correctement que les contraceptifs oraux (CO). Les anneaux d'œstrogène et de progestatif contiennent des doses plus faibles d'hormones et produisent moins de problèmes de saignement que les CO combinés.

Timbres transdermiques : le timbre contraceptif administre lentement une combinaison de progestatif et d'œstrogène au travers de la peau. Le timbre est sûr, extrêmement efficace pour la prévention des grossesses, il est contrôlé par l'utilisatrice et n'exige son attention qu'une fois par semaine.

Implants : de nouvelles recherches sur les implants sous-cutanés ont porté sur différents progestatifs qui permettent de réduire le nombre de bâtonnets, ou de capsules, pour passer de six à une ou deux. En outre, les nouveaux implants produisent moins de saignements et possèdent une innocuité d'utilisation pendant l'allaitement.

Contraceptifs injectables combinés : les contraceptifs injectables combinés, lorsque comparés aux progestatifs injectables, perturbent moins les schémas des saignements vaginaux et permettent un retour plus précoce à l'ovulation lorsque les femmes cessent de les utiliser. La plupart des injectables combinés sont injectés une fois par mois, au lieu d'une fois tous les deux ou trois mois pour les progestatifs injectables.

Préservatifs : les nouveaux préservatifs masculins en cours d'élaboration seront sans latex, alors que les nouveaux préservatifs féminins seront en latex. La fabrication de préservatifs avec de nouvelles matières permettra d'amplifier leur variété, de réduire leur coût, d'éviter les réactions allergiques et, ainsi, d'encourager l'utilisation des préservatifs.

Méthodes basées sur la connaissance de la fécondité : deux nouvelles démarches de planification familiale naturelle par la fécondité, la méthode standard des jours et la méthode de deux jours, simplifient les méthodes plus anciennes de contraception naturelle, et il est ainsi plus facile aux couples de suivre les jours de fécondité de la femme et de savoir quand il convient d'éviter tout rapport sexuel non protégé.

Contraceptifs oraux : les sociétés pharmaceutiques introduisent de nouvelles formulations hormonales des CO pour réduire les effets secondaires et ainsi encourager une utilisation continue.

Dispositifs intra-utérins : les nouveaux stérilets en cours de développement contiennent des hormones ou n'ont pas de support rigide. Ils peuvent rendre l'insertion et le retrait plus faciles et réduire également l'expulsion, les douleurs et les saignements, innovations qui pourraient mener à une plus grande acceptabilité et à une utilisation accrue.

Stérilisation transcervicale : les méthodes transcervicales pour les femmes sont non-chirurgicales. Elles produisent une protection contraceptive comparable à la stérilisation chirurgicale, mais elles sont plus sûres et plus faciles à réaliser. Elles atteignent les trompes de Fallope par le vagin et l'utérus.

Contraceptifs hormonaux masculins : une contraception hormonale masculine qui pourrait être aussi efficace que les CO féminins est en développement, plus précisément à l'étape des essais cliniques. La contraception hormonale masculine offrirait aux hommes une méthode réversible et commode pour maîtriser leur fécondité.

Le présent rapport a été préparé par Ushma D. Upadhyay, MPH, Indu Adhikary, MPH, et Catherine Richey ont fourni une assistance à la recherche. Rédacteur : Bryant Robey. Analyste principal pour la recherche : Richard D. Blackburn. Maquette : Linda D. Sadler. Production : John Fiege, Deborah Hall et Mónica Jiménez.

Population Reports exprime ses remerciements pour l'assistance apportée par les réviseurs suivants : Gabriel Bialy, Lee Claypool, Jeanette Cachan, Laneta Dorflinger, Henry Gabelnick, John Guillebaud, David Grimes, S.K. Gupta, Michael Harper, Michelle J. Hindin, Monica Jasis, Elaine Lissner, Christine Mauck, Stephen D. Mumford, Roberto Rivera, Pauline Russell-Brown, Sheldon H. Segal, Susheela Singh, Bulbul Sood, J. Joseph Speidel, Irving Sivin, Jeff Spieler, Regina Sitruk-Ware, David Sokal, Robert Spirtas, Markus Steiner, Anil Suri, G.P. Talwar, Kirsten Vogelsong, Mary Beth Weinberger, Dirk Wildemeersch, et Barry R. Zirkon.

Citation suggérée : Upadhyay, U.D. *Nouveaux choix contraceptifs*. **Population Reports**, Série M, N° 19, Baltimore, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, The INFO Project, Avril 2005. Disponible en ligne :

<http://www.populationreports.org/pr/pr/fm19>

Volume XXXII, Numéro 3

**The INFO Project
Center for Communication Programs
The Johns Hopkins Bloomberg
School of Public Health**

Jane T. Bertrand, PhD, MBA, Professeur et directeur, Center for Communication Programs et enquêteur principal, INFO Project

Earle Lawrence, directeur, INFO Project

Linda D. Sadler, responsable de la rédaction des éditions en langues étrangères des **Population Reports**

Population Reports (USPS 063-150) is published by the INFO Project, Johns Hopkins Center for Communication Programs, 111 Market Place, Suite 310, Baltimore, Maryland 21202, USA.

Population Reports a pour mission de broser un tableau d'ensemble exact et fiable des développements importants dans le domaine du planning familial et de questions de santé qui y sont apparentées. Les opinions qui y sont exprimées sont celles de leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement les points de vue de l'Agence des Etats-Unis pour le développement international (USAID) ou de l'Université de Johns Hopkins.

Publié avec le soutien de l'Agence des Etats-Unis pour le développement international (USAID), Global, GH/POP/PEC, aux termes du don N° GPH-A-00-02-00003-00.



U.S. Agency for International Development

La longue marche du développement des contraceptifs

Tout nouveau contraceptif doit suivre une longue route avant d'être mis sur le marché. La plupart des nouveaux contraceptifs de nos jours sont le produit d'investissements lancés il y a dix ou vingt ans. La plupart des nouveaux contraceptifs potentiels subissent des recherches exhaustives et des essais cliniques rigoureux dans le cadre de leur mise au point et doivent obtenir les approbations des autorités régulatrices avant d'être mis à la disposition du grand public.

Les décisions de réglementation prises par la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) remplissent des fonctions importantes dans l'introduction de nouvelles méthodes contraceptives dans les pays en développement, ainsi qu'en Europe et aux États-Unis (1). Les contraceptifs distribués par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), l'un des plus grands fournisseurs de contraceptifs dans le monde en développement, doivent d'ordinaire être approuvés par l'US FDA avant de pouvoir être proposés aux organisations bénéficiant de l'appui de l'USAID (248). Nombre de pays en développement ont leur propre processus d'approbation ou d'homologation pour les nouveaux produits médicaux, mais en raison d'une infrastructure réglementaire restreinte, ils s'appuient souvent sur l'approbation réglementaire américaine ou européenne (270).

Après avoir reçu les approbations des autorités régulatrices, les nouvelles méthodes de contraception sont mises à la disposition des utilisateurs dans les pays en développement et ce, principalement par deux voies. Premièrement, certaines nouvelles méthodes sont introduites dans les programmes de planification familiale nationale pour être distribuées par le biais de dispensaires du secteur public et d'organisations non gouvernementales (ONG), souvent avec l'appui d'organismes donateurs, par exemple le FNUAP (Fonds des Nations Unies pour la population) et l'USAID. Deuxièmement, les sociétés pharmaceutiques privées qui mettent au point des méthodes contraceptives passent contrat avec des fabricants et des distributeurs qui les mettent en vente dans les pharmacies, les cliniques privées et autres points de vente.

Toutefois, les nouvelles méthodes ne sont pas mises en vente dans les pays en développement. Pour chaque nouvelle méthode approuvée, les bailleurs de fonds et les programmes nationaux doivent sopeser les coûts supplémentaires de son introduction par rapport aux avantages supplémentaires pour les utilisateurs de contraceptifs (212, 272). Nombre d'autres facteurs, en dehors d'homologation, notamment l'infrastructure logistique, les systèmes de prestation de ser-

vices, les caractéristiques de la méthode de contraception, les normes culturelles et les préférences des utilisateurs, influent sur la rapidité d'introduction d'une nouvelle méthode dans un pays donné, ou même son introduction pure et simple (111).

Les essais peuvent prendre des années

D'ordinaire, avant même que les essais cliniques chez les humains ne commencent, les nouveaux contraceptifs potentiels font face à plusieurs années d'essais pré-cliniques : tests en éprouvette, études *in vitro*, suivis d'essais chez les animaux. Les essais pré-cliniques évaluent l'innocuité du médicament, du dispositif ou du matériel servant à fabriquer la méthode proposée. Lorsque les essais précliniques sont achevés, une organisation de recherche sollicitant l'approbation de l'US FDA présente à l'agence de réglementation une demande concernant un nouveau produit de recherche, ou une exemption pour un nouveau dispositif de recherche pour pouvoir commencer les essais cliniques. La méthode doit alors subir trois ou quatre phases d'essais cliniques (cf. tableau 1).

D'ordinaire, les sociétés préfèrent introduire de nouveaux contraceptifs qui sont des modifications de produits disponibles sur le marché à l'heure actuelle, car ces produits ont déjà été confirmés comme étant sûrs et efficaces et ils exigent donc moins d'essais cliniques, moins de frais et moins de temps que ce ne serait le cas pour mettre au point des démarches contraceptives totalement nouvelles (74, 111). Les récents progrès de la contraception sont en fait des variations de méthodes existantes. Toutefois, il est biologiquement et technologiquement faisable d'aller plus loin, c'est-à-dire de mettre au point des méthodes entièrement nouvelles qui seraient plus efficaces, avec moins d'effets secondaires, et qui seraient plus acceptables que bon nombre de celles qui sont en cours de développement (112) (cf. le supplément sur le Web « Des démarches innovatrices fondées sur la recherche génésique promettent un changement dans la contraception » — <http://www.populationreports.org/pr/prf/fm19/fsupplements/#fnovel.shtml>).

Les progrès de la contraception continueront-ils ?

Les sociétés pharmaceutiques et les différentes organisations investissent-elles suffisamment de nos jours pour pouvoir assurer les besoins contraceptifs futurs et pour tirer parti des progrès scientifiques ? La recherche et le développement des contraceptifs sont principalement financés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les US National Institutes of Health (NIH), l'USAID, les fondations à but caritatif et les petites sociétés privées (112). La recherche et le développement des contraceptifs de l'industrie pharmaceutique, ces dernières années, se déroulent principalement en Europe ou sont le fait de petites sociétés américaines.

Tableau 1. Les quatre phases des essais cliniques de l'US FDA

Phase	Durée type de la période d'étude	Nombre type de participants de l'étude	But
Phase I	1 à 2 ans	20 à 80	Déterminer la dose sûre et identifier les effets secondaires manifestes chez les humains. Évaluer l'innocuité des produits et des dispositifs.
Phase II	1 à 2 ans	100 à 300	Évaluer l'efficacité initiale, décider du dosage et évaluer plus avant l'innocuité.
Phase III	2 à 4 ans	200 à 3.000	Confirmer l'efficacité, surveiller les effets secondaires et l'innocuité, comparer aux autres contraceptifs et recueillir des informations pour l'utilisation sûre des méthodes.
Phase IV (parfois facultative)	En cours	Illimité	Après l'approbation de l'US FDA, des études après la mise sur le marché sont parfois nécessaires pour évaluer les risques, les avantages et l'utilisation optimale. Elles sont en outre destinées à identifier les rares cas qui n'auraient pas été révélés par les essais cliniques ou qui se produisent chez des groupes précis d'utilisateurs.

Source : National Institutes of Health, 2002 (adaptation) (169).

Population Reports

La plupart des grands fabricants, à but lucratif, s'engagent dans la mise au point d'un contraceptif uniquement si les profits futurs estimatifs sont suffisamment importants pour compenser les importants frais d'investissement (111, 112). Les sociétés pharmaceutiques considèrent en général le marché américain des contraceptifs comme étant saturé, et les marchés potentiels des pays en développement comme n'étant pas rentables (205). En outre, pour justifier un investissement dans une nouvelle méthode de contraception, la société doit dresser des prévisions indiquant qu'elle pourrait offrir un meilleur rendement financier que celui d'autres investissements éventuels (231).

Les sociétés s'inquiètent également des procès et des responsabilités civiles associés à de nouveaux contraceptifs potentiels (17, 205). Les risques sont moins tolérés pour les produits médicaux préventifs et les démarches concernant des populations en bonne santé (par ex. : la contraception) que pour les produits curatifs destinés à des malades (111, 181, 231). En outre, les produits ayant trait à la procréation provoquent souvent des réactions émotives et entraînent des controverses, que ne connaissent pas les autres produits médicaux (181, 205). Les partisans de la planification familiale l'ont noté avec inquiétude : les agences de réglementation imposent des normes plus restrictives aux contraceptifs qu'aux autres médicaments et dispositifs (35, 81, 181, 231). Pour contrebalancer la régression de l'investissement des sociétés pharmaceutiques, les fabricants de produits contraceptifs collaborent avec des centres de recherche universitaires et des organisations à but non lucratif (111). Les réseaux internationaux et les partenariats public-privé pour la mise au point de contraceptifs remplissent des fonctions essentielles dans la mobilisation et le maintien de l'intérêt du secteur privé dans le domaine du développement des contraceptifs (80, 112).

Étendue du présent rapport

Le présent rapport ne tente pas d'englober toutes les nouvelles méthodes de contraception, récemment mises sur le marché ou en cours de recherche et développement. Il est axé sur des innovations choisies dans les contraceptifs qui sont plus efficaces, moins onéreux à fabriquer, plus faciles à administrer et qui produisent moins d'effets secondaires que les options disponibles à l'heure actuelle. Ce rapport aborde également certaines méthodes contraceptives existantes dont la connaissance n'est pas encore généralisée ou qui ne sont pas largement disponibles, ou encore qui viennent d'être approuvées par l'US FDA. D'autres nouvelles méthodes, y compris les démarches novatrices génésiques et les pessaires occlusifs, sont présentées dans un Supplément sur le Web du présent rapport, que vous pouvez consulter à l'adresse suivante : <http://www.populationreports.org/pr/fm19/fsupplements>. ❖❖

NuvaRing (grandeur réelle) est le premier anneau vaginal distribué à grande échelle. Il libère une formule combinée de progestatif et d'œstrogène. Il a été approuvé par l'US FDA en 2001.

Organon USA Inc.



Anneaux vaginaux

Les anneaux vaginaux, approuvés récemment par l'US FDA et en vente dans certains pays, offrent un nouveau moyen d'administration d'hormones dans le sang pour prévenir les grossesses. Les anneaux combinés, œstrogène et progestatif, offrent un contrôle de cycle de qualité et délivrent des hormones de façon plus stable que les contraceptifs oraux combinés (CO).

Les femmes ont le contrôle de l'utilisation des anneaux vaginaux. Pour s'en servir, une femme place l'anneau dans le vagin, avec les doigts, à l'endroit le plus convenable. Il est mieux placé dans la partie supérieure du vagin. Selon les études effectuées dans les pays développés, davantage de femmes suivent les règles d'une utilisation correcte que celles suivies dans les études concernant les OC combinés (38, 69, 198).

L'anneau reste en place toute la journée et toute la nuit et n'exige aucun autre soin (187). Les hormones sont diffusées en continu à partir d'une réserve qui se trouve dans l'anneau, tout d'abord dans les tissus du vagin, puis dans le sang. Si nécessaire, l'anneau peut être retiré pendant trois heures au maximum, pour plus d'aise au cours des relations sexuelles, pour être nettoyé ou pour toute autre raison. Les anneaux existent en formule combinée, contenant un progestatif et un œstrogène, ou en formule de progestatif uniquement.

Deux anneaux vaginaux combinés

La formule NuvaRing® combinée, mise au point par la société pharmaceutique Organon, est le premier anneau vaginal mis en vente sur une grande échelle. Cet anneau vaginal a été approuvé dans neuf pays européens depuis la fin des années 90, plus de trente ans après que le premier brevet d'anneau vaginal ait été déposé (28). L'US FDA a approuvé NuvaRing en 2001 (249).

Le Brésil et le Chili sont les seuls pays en développement où on peut trouver NuvaRing en vente dans le commerce et sa disponibilité dans d'autres pays en développement est peu probable en raison de son coût élevé. NuvaRing est également en vente en Europe et aux États-Unis. Organon prévoit son introduction en Australie et au Canada en 2005, et, au Royaume-Uni, au plus tôt en 2006 (5).

NuvaRing diffuse 120 µg (microgrammes) du progestatif étonogestrel et 15 µg de l'œstrogène éthinylœstradiol par jour. L'anneau NuvaRing est utilisé pendant trois semaines, puis son utilisatrice le retire pendant une semaine, pendant laquelle les saignements de retrait apparaissent. Un nouvel anneau NuvaRing dure un cycle de quatre semaines. Il faudra donc 13 anneaux par an à une utilisatrice, un seul anneau pouvant durer jusqu'à 35 jours (167). Aucune étude sur grande échelle n'a examiné l'utilisation continue de l'anneau vaginal, mais selon des études de petite envergure, les femmes pourraient utiliser, en toute sécurité, les anneaux vaginaux combinés pendant quatre semaines de suite, et sauter les saignements de retrait (63, 166). Des études sur l'utilisation en continu sont en cours.

Un autre anneau, encore à l'étude en essais cliniques, diffuse une combinaison de 150 µg d'un progestatif différent, Nestorone®, et 15 µg d'œstrogène d'éthinylœstradiol par jour. Le Population Council, avec l'appui de l'USAID, met au point cet anneau aux fins d'utilisation spécifique dans les pays en développement. Cet anneau sera efficace pendant plus de 12 mois, ce qui le rendra plus économique que le NuvaRing. Les utilisatrices le garderont pendant trois semaines, pour le retirer la quatrième semaine et permettre les saignements de retrait, et remettre ensuite le même anneau pendant trois autres semaines (119). Les premiers essais cli-

niques sont prometteurs (136) et les essais de phase III commenceront, selon les plans, en 2005 (214).

Efficacité : les anneaux combinés diffusent suffisamment d'œstrogène et de progestatif pour empêcher l'ovulation (166). En outre, le progestatif épaissit le mucus cervical et supprime la maturation de l'endomètre (235). Dans une analyse groupée de 2.322 femmes utilisatrices de NuvaRing au Canada, aux États-Unis et en Europe, on a relevé 1,2 grossesses pour 100 femmes au cours de la première année d'utilisation. Les femmes ont utilisé l'anneau correctement dans 86 % des cycles (69).

Effets secondaires : dans l'ensemble, les problèmes de saignements sont moins fréquents chez les utilisatrices d'anneaux combinés que les utilisatrices de CO combinés (38, 69, 175) ou d'anneaux progestatifs uniquement (29). Des hémorragies peuvent se produire, mais cet effet secondaire n'est pas courant (198).

D'autres effets secondaires se produisent aussi souvent chez les utilisatrices d'anneaux combinés que chez les utilisatrices de CO combinés (38). Dans l'analyse groupée de 2.322 femmes, les effets secondaires les plus courants signalés étaient des maux de tête et des vaginites, intervenant respectivement chez moins de 6 % des utilisatrices. Moins de 5 % ont signalé des pertes vaginales, un inconfort vaginal, une prise de poids, des nausées, sautes d'humeur, douleurs des seins à la pression, crampes utérines ou de l'acné (69).

Deux anneaux progestatifs

Deux types d'anneaux progestatifs sont en vente ou en cours de développement : Progering, un anneau contenant l'hormone naturelle progestérone, et un autre anneau, qui n'a pas encore d'appellation, contenant le progestatif de synthèse Nestorone. Les anneaux progestatifs agissent principalement en épaississant le mucus cervical afin d'empêcher la pénétration du sperme. Ces anneaux ont également un certain effet sur la prévention de l'ovulation et la maturation de l'endomètre (164).

Bien que les anneaux progestatifs soient moins efficaces dans l'ensemble que les anneaux combinés (progestatif et œstrogène), ils sont très efficaces chez les femmes qui allaitent, car l'allaitement en soi apporte une certaine protection contre la grossesse. En outre, ils peuvent se révéler plus appropriés que les anneaux combinés pour les femmes qui allaitent car ils ne contiennent pas d'œstrogène qui pourrait réduire la production de lait (152). La raison la plus courante de l'arrêt d'utilisation des anneaux progestatifs reste le sevrage, car les mères choisissent une méthode contraceptive plus efficace lorsqu'elles arrêtent d'allaiter. Les troubles de saignement, un effet secondaire courant de toutes les méthodes progestatives, constituent une autre raison fréquente d'abandon de cette méthode, mais ils sont moins susceptibles d'être remarqués pendant que l'utilisatrice pratique l'allaitement (39, 152, 153).

Anneaux de progestérone : les anneaux de progestérone sont extrêmement efficaces pour empêcher la grossesse chez les femmes qui allaitent, comme le prouvent les études, sans différence avec les DIU. Chaque anneau libère 10 mg (milligrammes) de progestérone par jour et dure trois mois. Les femmes peuvent utiliser ces anneaux en continu pendant une période allant jusqu'à un an, après quoi leur efficacité régresse (152, 217, 220). Progering a été enregistré et approuvé au Chili et au Pérou en 1998 pour être utilisé par les femmes qui allaitent. Le Population Council, CONRAD et Silesia, une société privée, ont financé sa recherche et son développement.

Les essais cliniques chez les femmes utilisatrices de l'anneau de progestérone indiquent des problèmes vaginaux : pertes,

troubles urinaires, troubles de saignement et infections de l'appareil génital (152, 199). Dans une étude chilienne de femmes qui allaitent, moins de 5 % des utilisatrices ont signalé ces effets secondaires (153).

Anneaux de Nestorone : les anneaux de Nestorone, également mis au point par le Population Council (215), sont analogues aux anneaux de progestérone, mais leur agent est le ST-1435, un progestatif de synthèse plus puissant, possédant des propriétés exclusives. Cet anneau libère 50, 75 ou 100 µg de Nestorone par jour (214).

Le Population Council a axé sa recherche sur le Nestorone après avoir découvert qu'en prise orale ce dernier est rapidement métabolisé et inactivé. Cette caractéristique le rend particulièrement approprié pour les femmes qui allaitent, car les nourrissons qui absorbent le lait maternel n'absorberont pas de progestatif présent dans le lait maternel, ne serait-ce qu'en quantité infime comme c'est le cas dans les autres méthodes de progestatifs purs (215). (Pour tout renseignement sur les autres méthodes au Nestorone, cf. « Contraceptifs vaporisés », p. 7 et « Implants de Nestorone » p. 8).

Les anneaux de Nestorone offrent une protection efficace contre la grossesse pour les femmes qui allaitent et ce, pendant une période allant jusqu'à un an, même si le sevrage se produit plus tôt (41, 152, 215). Les essais cliniques des anneaux de Nestorone ont été suspendus jusqu'à ce que le Population Council mobilise des fonds pour pouvoir les poursuivre (214).

Acceptabilité

Dans l'ensemble, les femmes apprécient les anneaux vaginaux, selon les études d'acceptabilité réalisées en Australie, au Canada, au Chili, aux États-Unis, en République dominicaine et dans douze pays européens. Les principales raisons d'acceptation sont l'efficacité des anneaux, leur facilité de pose, d'utilisation et de retrait, et l'absence de soins journaliers (173, 258).

Selon les études, certaines femmes ont par contre une aversion pour les anneaux vaginaux pour les mêmes raisons que celles qui les apprécient. En l'occurrence, elles ne veulent pas prendre la responsabilité d'insérer et de retirer un anneau vaginal (258). Une participante d'un essai clinique a préféré choisir un DIU plutôt qu'un anneau car, a-t-elle dit : « Il se peut que j'oublie de remettre l'anneau, ou que je le retire et que je ne puisse pas le remettre » (199). En outre, certaines femmes n'aiment pas l'anneau car elles préfèrent ne pas toucher leur vagin et d'autres encore n'apprécient pas sa tendance à lâcher prise et à glisser (173). ❖❖

Anneaux vaginaux

Description : un anneau libérant des hormones, placé dans le vagin et gardé jour et nuit pendant trois semaines ou un an, selon sa formulation.

Étape de développement : deux sur le marché et plusieurs autres en essai clinique.

Efficacité : 1,2 à 1,5 grossesses sur 100 femmes, au cours de la première année d'utilisation typique.

Leur fonctionnement : libération de progestatif seul ou de progestatif et d'œstrogène dans les parois vaginales et dans le sang, pour empêcher l'ovulation, épaissir le mucus cervical et supprimer la maturation de l'endomètre.

Nouveauté : nouvelle méthode, contrôlée par l'utilisatrice, d'administration d'hormones. Les anneaux combinés offrent un meilleur contrôle du cycle, avec des hormones diffusées de façon plus uniforme que les COC.



Contraception transdermique

Description : des timbres, vaporisations ou gels appliqués chaque semaine ou chaque jour, diffusant les hormones par voie cutanée.



Étape de développement : un produit commercialisé.

Efficacité : timbres : 0,8 à 1,3 grossesses sur 100 femmes, au cours de la première année d'utilisation typique.

Fonctionnement : les timbres libèrent de l'œstrogène et du progestatif par voie cutanée, pour prévenir l'ovulation, épaissir le mucus cervical et supprimer la maturation de l'endomètre.

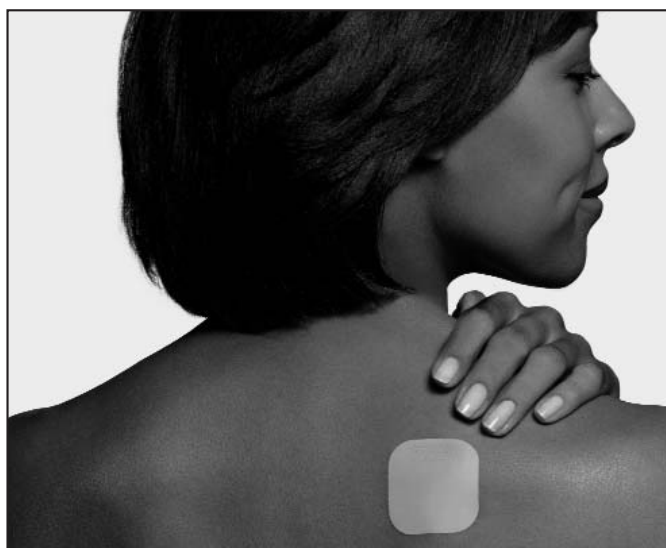
Nouveauté : les timbres doivent être changés une fois par semaine seulement. Ils sont utilisés correctement plus souvent que les COC. Les vaporisations ou les gels diffusent des progestatifs rapides par voie cutanée, qui sont absorbés immédiatement et sont véhiculés dans le sang.

Contraception transdermique

Une nouvelle méthode contraceptive hormonale, le timbre, opère par voie transdermique, c'est-à-dire en libérant lentement une combinaison d'œstrogène et de progestatif par voie cutanée. Les nouveaux timbres contraceptifs sont contrôlés par les utilisatrices et sont changés une fois seulement par semaine (210, 285). Autres méthodes contraceptives transdermiques en cours de développement : vaporisations et gels.

Timbres combinés

Le seul timbre contraceptif sur le marché à l'heure actuelle est Ortho Evra® (aussi appelé Evra à l'extérieur des États-Unis), mis au point par Ortho-McNeil Pharmaceutical. Il a été approuvé par l'US FDA en 2002 et est en vente en Europe, au Canada, en Corée du Sud, aux États-Unis, à Hong Kong, et à Singapour.



Ortho-McNeil Pharmaceutical

Le seul timbre contraceptif sur le marché à l'heure actuelle, Ortho Evra libère une formule hormonale combinée, aussi efficace que les CO, et pour de nombreuses femmes, le timbre est plus facile à utiliser correctement.

Le timbre combiné délivre 150 µg du progestatif norelgestromine et 20 µg d'éthinylœstradiol par jour. Une utilisatrice du timbre le porte pendant une semaine. Après cette période elle doit le changer et le remplacer par un timbre neuf, chaque semaine, pendant trois semaines, avec une interruption d'une semaine. Les hormones du timbre offrent une protection contre les grossesses par la prévention de l'ovulation, l'épaississement du mucus cervical et la suppression de la maturation de l'endomètre. Plus de 70.000 timbres ont subi des essais cliniques dans le monde entier, sur plus de 3.300 femmes (19).

Ortho Evra est un timbre carré, de 4,45 cm de long, qui ressemble à un sparadrap beige foncé. Son promoteur étudie d'autres couleurs pour concorder avec une plus grande gamme de teintes cutanées. Le timbre se compose de trois couches : une couche extérieure de protection en polyester, une couche intermédiaire adhésive et médicamenteuse, et une couche support en polyester transparent, que l'on retire juste avant la pose du timbre. La couche adhésive délivre des hormones dans le sang en continu par voie cutanée. Le timbre peut être appliqué sur les fesses, au bas-ventre, sur l'extérieur du haut du bras ou le torse (sur le dos ou à l'avant, mais pas sur les seins).

Le timbre colle bien à la peau, permettant aux femmes de pratiquer des activités quotidiennes courantes, telles que la toilette, la natation, le travail et le sport, sans avoir à les interrompre, même en climat chaud et humide (280). Le timbre s'est décollé tout seul, totalement, dans 2 % des cas, notamment s'il est posé après l'application de crèmes corporelles, huile, poudre ou maquillage (22, 225).

Les femmes qui apprécient les CO mais qui ont du mal à se souvenir de prendre la pilule tous les jours seraient de bonnes candidates pour le timbre Ortho Evra (44). Ce patch offre une efficacité et un contrôle du cycle analogues aux CO utilisés correctement. Dans les essais cliniques, les femmes ont apprécié le timbre tout à égalité avec les CO (100, 209).

Un autre timbre est en cours de mise au point. Schering AG, en Allemagne, élabore un timbre combiné hebdomadaire, qui se trouve en phase III des essais cliniques. Ce timbre transparent est un carré de 3,16 cm de côté (la moitié de la taille d'Ortho Evra) et libère 50 µg par jour du progestatif gestodène et 18 µg d'éthinylœstradiol (101, 202). Puisque la plus grande partie des recherches publiées portent sur le timbre Ortho-McNeil, l'exposé ci-dessous est axé sur Ortho Evra.

Utilisation correcte : une utilisation correcte commence par l'application du premier timbre dans les cinq jours qui suivent la menstruation, puis son changement chaque semaine, pendant trois semaines. Le timbre est appliqué à un nouvel endroit du corps chaque semaine et une fois posé, il ne doit pas être déplacé. Le port du timbre est interrompu en quatrième semaine, pour permettre le saignement de retrait (179, 180). Certaines femmes pourront utiliser le timbre en continu, avec un quatrième timbre en quatrième semaine et sauter ainsi la période de saignement de retrait. Des études sont en cours pour évaluer l'utilisation en continu (20).

Les femmes indiquent utiliser le timbre correctement plus souvent qu'elles ne le font pour les CO. Dans une étude comparative par exemple, les femmes ont utilisé le timbre correctement dans 88 % de leurs cycles, par rapport à 78 % des cycles chez les utilisatrices de CO (22). Dans un essai clinique du timbre seul, les femmes s'en sont servies correctement dans 90 % des cycles (225).

Les femmes plus jeunes, qui ont des difficultés à suivre les règles d'utilisation correcte des CO, pourront trouver qu'il est plus facile d'utiliser le timbre correctement. Selon une étude, comparant l'utilisation correcte chez les utilisatrices du timbre et les utilisatrices de CO, les utilisatrices du timbre, de moins de 20 ans, signaient l'avoir utilisé correcte-

ment dans 89 % de leurs cycles, alors que les utilisatrices de CO (de moins de 20 ans) signalent avoir pris correctement leurs pilules dans 68 % seulement de leurs cycles (14).

Efficacité : lorsque le timbre Ortho Evra est utilisé correctement, six femmes sur 1.000 tombent enceintes en première année d'utilisation, selon les données groupées de trois études cliniques (285). Même lorsqu'il n'est pas utilisé correctement en constance, le timbre reste très efficace : en utilisation type, huit femmes sur 1.000 tombent enceintes en première année d'utilisation (285). Selon une autre étude internationale, multicentrique, le taux de grossesse en utilisation correcte est de 1,1 sur 100 femmes et un taux d'utilisation type de 1,3 sur 100 femmes, un taux inférieur à celui des femmes du groupe témoin utilisatrices de CO (22).

Selon la même analyse, le taux d'efficacité est inférieur chez les femmes pesant plus de 90 kg. Bien que les raisons pour lesquelles le poids aurait une incidence sur l'efficacité du timbre Ortho Evra restent troubles (44, 285), selon l'hypothèse d'une étude aux résultats analogues chez les utilisatrices de CO, soit les femmes plus grosses métabolisent plus rapidement les hormones, ou la graisse supplémentaire absorbe les stéroïdes et les stéroïdes véhiculés dans le sang sont moins élevés (107).

Effets secondaires : les effets secondaires le plus souvent signalés du timbre Ortho Evra sont les irritations ou les éruptions cutanées sur le site de l'application du timbre, chez quelque 20 % des utilisatrices dans les essais cliniques (22). Autres effets secondaires : ceux couramment associés à l'utilisation des CO.

L'incidence de l'hémorragie et du saignement est faible chez les utilisatrices du timbre Ortho Evra et diminue au fur et à mesure de l'allongement de la durée d'utilisation (225). Selon un essai clinique de grande ampleur, au cours du premier mois d'utilisation, 18 % des utilisatrices signalaient une hémorragie et un saignement, sensiblement davantage que chez les utilisatrices de CO. Après le deuxième mois toutefois, l'incidence de troubles de saignement régresse chez les utilisatrices du timbre et il n'existe ensuite aucune différence importante de saignement ou d'hémorragie (22).

Contraceptifs vaporisés

Le progestatif Nestorone, approprié pour les femmes qui allaitent, peut être délivré par voie transdermique non seulement au moyen du timbre mais aussi au moyen d'une vaporisation ou d'un gel. Les essais cliniques de phase I du système transdermique doseur de Nestorone, un contraceptif de progestatif seul vaporisé quotidiennement, ont commencé en Australie en 2004. La démarche de vaporisation est une

Karen Tweedy-Holmes, Population Council



La contraception vaporisée sur la peau est un nouveau moyen d'apport d'une dose d'hormones pré-déterminée.

nouvelle technique pour appliquer une dose pré-déterminée d'hormones séchant rapidement sur la peau. Le contraceptif vaporisé est absorbé presque instantanément, il n'y a donc pas de risque qu'il soit éliminé par lavage. L'hormone est recueillie comme dans un réservoir dans la peau, puis elle est diffusée lentement dans le sang (279). Dans un essai clinique, un gel de Nestorone, appliqué quotidiennement pendant trois mois, a supprimé l'ovulation chez 83 % des participantes, avec une application de 1,2 mg par jour (215). ❖❖

Implants

La nouvelle recherche sur les implants sous-cutanés s'est efforcée de réduire le nombre de bâtonnets ou de capsules, en ayant recours à différents progestatifs, de réduire au minimum les effets secondaires, notamment les problèmes de saignement, et de s'assurer de l'innocuité des implants pour l'allaitement maternel (221). Les femmes dans le monde entier utilisent les implants Norplant®, les premiers ayant été mis en circulation et approuvés par l'US FDA en 1990. Les implants Norplant se présentent sous forme de six capsules libérant le progestatif lévonorgestrel. Ils assurent une excellente protection contraceptive, mais dans certains pays, leur taux d'abandon est très élevé en raison de problèmes de saignement. Ces problèmes de saignement sont l'effet secondaire le plus courant des implants et la raison la plus souvent avancée par les femmes pour leur abandon (87, 193).

Les nouveaux implants sont analogues à Norplant, mais ils offrent plusieurs perfectionnements. Ils se présentent sous forme d'un ou deux bâtonnets ou capsules.

A l'instar de Norplant, ils sont insérés à fleur de peau, sur le haut du bras, pour délivrer des progestatifs dans le sang. La plupart des implants se présentent sous forme de bâtonnets plutôt que de capsules. La différence entre les deux étant que les bâtonnets sont remplis d'un mélange de cristaux de stéroïdes et de polymère. Les capsules tubulaires sont en polymère et remplies de cristaux de stéroïdes libres (62).

Deux des nouveaux implants, Jadelle® et Implanon®, sont approuvés dans de nombreux pays, alors que Nestorone, l'autre nouvelle formulation, n'est pas encore sur le marché. Les nouveaux implants sont lents à être mis sur le marché. Leur mise au point et leur commercialisation sont onéreuses, leurs frais initiaux sont trop élevés pour la plupart des programmes de planification familiale, et ils exigent une formation des prestataires pour les techniques d'insertion et de retrait.

En outre, pour certaines femmes, les avantages des implants ne sont pas supérieurs à ceux d'autres méthodes, telles que les DIU, plus durables et moins chers. Néanmoins, selon les experts et les sociétés pharmaceutiques, plus le nombre de pays homologuant les nouveaux implants augmente, plus ils remplaceront Norplant et plus ils seront offerts par certains programmes de planification familiale qui ne les proposaient pas auparavant (106, 221).

Les nouveaux systèmes d'implants, dans lesquels les bâtonnets et les capsules sont moins nombreux, rendent l'insertion et le retrait plus faciles et produisent moins de complications et moins de difficultés pour les utilisatrices que les six capsules de Norplant (150, 218). Les nouveaux implants sont insérés à l'aide d'un applicateur pré-dosé conçu à cet effet, qui élimine la nécessité de pratiquer une incision préalable (216).

La plupart du temps, la pose de Jadelle prend moins de cinq minutes (218, 222). Les taux de complications et de retrait sont de moitié moins fréquents que ceux de Norplant (216). Pour les prestataires formés à cet effet et ayant recours à un



Karen Tweedy-Holmes, Population Council

Pour Jadelle, un nouvel implant, il suffit d'un bâtonnet, plus facile à insérer et à retirer que les implants Norplant.

applicateur jetable, pré-dosé, l'insertion d'Implanon prend moins d'une minute (254).

Nouvelles formulations, moins de bâtonnets

Les nouveaux implants délivrent le progestatif lévonorgestrel (Jadelle et Chinois no. 2), ou étonogestrel (Implanon), ou ST-1435 (Elcometrine et Nestorone). Les implants sous-cutanés agissent principalement en épaississant le mucus cervical pour que le sperme ne puisse y passer, en empêchant l'ovulation sur de nombreux cycles et en supprimant la maturation de l'endomètre (30, 62, 66).

Implants de lévonorgestrel : l'implant Jadelle (anciennement Norplant-2) a été mis au point par le Population Council et est produit par Schering Oy (anciennement Leiras Pharmaceuticals) en Finlande. Il a été approuvé tout d'abord en Thaïlande et en Indonésie, puis dans plusieurs pays africains, scandinaves et d'Europe de l'Ouest, et aux États-Unis. Il est en circulation dans le secteur privé en Europe et par le biais de programmes nationaux de planification familiale en Colombie, en Éthiopie, au Guatemala, au Kenya, à Maurice, au Panama, en République dominicaine, au Rwanda, à Singapour, au Yémen, en Zambie et au Zimbabwe (106).

L'implant sous-cutané Jadelle n'a toutefois jamais été commercialisé aux États-Unis (273). Wyeth, la société détentrice de la licence de distribution, a décidé de ne pas le commercialiser et le Population Council cherche un nouveau distributeur aux États-Unis (217).

Jadelle a été conçu pour apporter la même dose quotidienne de lévonorgestrel que Norplant, mais à partir de deux bâtonnets au lieu de six capsules, en libérant du progestatif en dose plus forte par bâtonnet. Dans un essai clinique de Jadelle, comptant 1.198 femmes, aucune n'est tombée enceinte au cours des quatre premières années d'utilisation et 1 femme sur 1000 est tombée enceinte en cinquième année d'utilisation (218). Les études d'efficacité initiales ont amené plusieurs pays à indiquer, sur étiquetage, que Jadelle assure une protection sur trois ans. Étant donné que des études ultérieures ont démontré que son efficacité dure au minimum cinq ans, de nombreux pays, y compris les États-Unis, lui ont accordé une indication d'utilisation sur cinq ans (71, 224). Les effets secondaires de Jadelle, son taux de continuité d'utilisation et son efficacité contraceptive, sont analogues à Norplant (2, 61), mais Jadelle est de pose et de retrait plus faciles (218).

Le système sous-cutané chinois no. 2, aussi appelé Sinoplant ou Sino-implant, mis au point par Dahua Pharmaceutical en Chine, est quasi-identique à Jadelle, mais contient davantage de lévonorgestrel (150 mg au lieu de 140) (71).

Nouveaux implants sous-cutanés

Description : un ou deux bâtonnets libérant un progestatif, insérés sous la peau.

Étape de développement : un implant en début d'essais cliniques de phase III et deux autres en cours de commercialisation dans le monde entier.

Efficacité : 0,3 à 1,1 grossesses sur 100 femmes, en première année d'utilisation typique.

Fonctionnement : le progestatif libéré sous la peau épaissit le mucus cervical, empêche l'ovulation de plusieurs cycles et supprime la maturation de l'endomètre.

Nouveauté : moins de bâtonnets que Norplant et donc plus facile et plus rapide à insérer et à retirer.



Implant d'étonogestrel : en 1998, à l'issue de 12 ans de recherche, Organon a lancé Implanon (178), son implant d'étonogestrel. L'Indonésie a été le premier pays à approuver Implanon, en 1998. Depuis lors, plus de 40 pays européens et asiatiques l'ont approuvé (273). Organon a déposé une demande auprès de l'US FDA pour l'approbation d'Implanon, en 2004, et escompte la recevoir en 2005 (65).

Implanon se compose d'un seul bâtonnet dont l'indication prévoit trois ans de protection contre les grossesses, bien que plusieurs études relèvent que son effet contraceptif durerait quatre ans (3, 131). Alors que les utilisatrices de Norplant, Jadelle ou Nestorone ont une inhibition d'ovulation incomplète et irrégulière, les utilisatrices d'Implanon ont peu de cycles d'ovulation, ou n'en ont aucun (148). Dans les essais cliniques, aucune femme n'est tombée enceinte au cours des 5.000 femmes-heures d'étude (2, 62).

Implants de Nestorone : le progestatif ST-1435 (également connu sous le nom de Nestorone) se trouve dans le Nestorone sous-cutané, mis au point par le Population Council (214). Actif pendant deux ans, le Nestorone sous-cutané se présente sous forme d'un seul bâtonnet, avec une membrane en caoutchouc silicone qui contrôle le taux de diffusion (68). Cet implant est spécifiquement conçu pour les femmes qui allaitent. Les nourrissons allaités par leurs mères qui utilisent les contraceptifs de Nestorone, ne présentent aucun progestatif détectable dans le sang (56, 67). Le programme de développement de cet implant a commencé au début des années 80 (134) et a parachevé les essais cliniques de phase II. Le Population Council recherche des partenaires pour poursuivre le développement de cet implant (214).

Pour les femmes qui allaitent, cet implant est acceptable, mais les femmes qui n'allaitent pas déplorent des saignements irréguliers et prolongés (219). Comparé au DIU au cuivre T380A, au cours de 2.000 femmes-mois d'utilisation par 200 femmes qui allaitaient, aucune grossesse n'est survenue dans les deux groupes, mais les utilisatrices de Nestorone ont présenté beaucoup moins de cas de saignements irréguliers (151).

Effets secondaires

Les problèmes de saignement, y compris l'aménorrhée, le saignement, des saignements irréguliers ou prolongés, constituent les plus grands défauts de tous les implants (62, 273). Dans certains essais cliniques, les problèmes de saignement constituent la moitié de tous les motifs signalés d'abandon. Ces effets secondaires régressent d'ordinaire au fur et à mesure d'une utilisation prolongée, et de nombreuses femmes retrouvent des schémas de saignement plus réguliers au bout de six à neuf mois d'utilisation (57, 61, 87).

Le mécanisme exact des problèmes de saignement produits par les progestatifs ne sont pas totalement compris, mais les utilisatrices d'implants souffrant de ces troubles ne courent pas plus de risques de grossesse que les utilisatrices qui n'en souffrent pas (62). Les schémas de saignement signalés selon les différents implants progestatifs diffèrent, tout comme la tolérance des femmes au saignement, et il n'est pas possible de prévoir les schémas de saignement individuels (62).

Un examen des études signale que les sites d'implantation sous-cutanée des contraceptifs, infectés ou douloureux, se sont produits chez moins de 7 % des utilisatrices. À l'analyse des effets secondaires signalés des implants, les effets secondaires les plus fréquents qui leur sont sans doute liés sont les maux de tête et l'acné, tous deux signalés par moins de 30 % des utilisatrices. La prise de poids, les étourdissements et les sautes d'humeur sont signalés par moins de 20 % des utilisatrices. La fréquence de ces troubles est analogue chez les utilisatrices des différents implants (40). ❖❖

Contraceptifs injectables combinés

Les contraceptifs injectables combinés, c'est-à-dire des contraceptifs injectables contenant un progestatif et un œstrogène, soulèvent un regain d'intérêt chez les clientes et les prestataires de la planification familiale. Les formulations combinées sont d'ordinaire injectées une fois par mois, par rapport à des injections tous les deux ou trois mois en ce qui concerne les contraceptifs injectables progestatifs purs, tels que NET-EN (éнанthate noréthindrone) et AMPR (acétate de médoxyprogéstérone-retard). Comparés aux injectables progestatifs purs, les injectables combinés perturbent moins les schémas de saignements vaginaux et permettent un retour plus rapide à l'ovulation lorsque les femmes cessent d'en prendre (170, 271).

L'exposé ci-dessous est axé sur les nouveaux injectables combinés : Cyclofem® (aussi appelé Lunelle®, Lunella®, Cyclo-Provera®, Novafem® et Cyclofemina®) et Mesigyna® (aussi appelé Norigynon®) (cf. tableau 2). Les injectables combinés ont fait l'objet d'études depuis les années 60 et existent dans certains pays depuis vingt ans. Les formulations d'injectables combinés plus anciens restent utilisés dans certains pays, notamment l'injectable chinois no. 1 (aussi appelé Gravibinon®) et le déladodroxate (en vente en Amérique Latine, sous différentes appellations, notamment Perlutal®, Patectro et Topasel®) (135, 170).

Alors que même les nouveaux injectables combinés existent sur le marché depuis des années, ils sont devenus plus connus et plus utilisés ces dernières années car de nouvelles données d'innocuité et d'efficacité ont été publiées. L'US FDA a approuvé Lunelle, même si ce contraceptif injectable n'est pas disponible aux États-Unis à l'heure actuelle (250). Il délivre 25 mg d'acétate de médoxyprogéstérone et 5 mg de cypionate d'estradiol.

L'OMS a accéléré la mise au point du Cyclofem pour son utilisation dans les pays en développement en réponse dans les années 70 aux demandes de l'Inde, du Mexique et d'autres pays, sollicitant un contraceptif sûr et efficace, mensuel et injectable (170). De nos jours, Cyclofem est disponible dans 18 pays, principalement d'Amérique Latine et d'Asie (114).

Un autre injectable mensuel, Mesigyna, délivre 50 mg de NET-EN et 5 mg de valérate d'estradiol. Mesigyna a été mis au point par l'OMS et mis sur le marché par Schering AG, à environ la même époque que Cyclofem. Ce produit est aujourd'hui homologué dans 36 pays, principalement en Amérique Latine et en Asie (96, 114).

Efficacité

Les contraceptifs injectables combinés assurent la contraception principalement par la prévention de l'ovulation, mais également par l'épaississement du mucus cervical et la suppression de la maturation de l'endomètre. Dans les essais cliniques, une à quatre femmes sur 1.000 sont tombées enceintes dans la première année d'utilisation (59, 200, 271). Les études sur les injectables combinés en utilisation ordinaire, et non pas en essais cliniques, relèvent des taux de grossesse tout

Contraceptifs injectables combinés

Description : injections mensuelles contenant un progestatif et un œstrogène.

Étape de développement : sur le marché, dans de nombreux pays.

Efficacité : 0,1 à 0,4 grossesse par 100 femmes par année d'utilisation, en utilisation type.

Fonctionnement : l'œstrogène et le progestatif injectés empêchent l'ovulation, épaississent le mucus cervical et suppriment la maturation de l'endomètre.

Nouveauté : un intérêt accru des clients et des prestataires de planification familiale en raison de l'approbation récente par l'US FDA. Assure un meilleur contrôle de cycle que les contraceptifs injectables progestatifs purs, tels que l'AMPR.



aussi faibles (86, 96). Les femmes qui arrêtent l'utilisation des injectables combinés peuvent tomber enceintes dès six semaines à dater de leur dernière injection, ce qui est plus rapide que les femmes qui arrêtent d'utiliser l'AMPR (191).

Effets secondaires et problèmes d'accès

Les effets secondaires des contraceptifs injectables combinés, notamment les problèmes de saignement, sont le principal motif d'abandon (86, 95). Les autres effets secondaires signalés des injectables combinés sont les maux de tête, les étourdissements et les douleurs des seins à la pression (59, 125, 271), c'est-à-dire des effets secondaires typiques des méthodes contraceptives hormonales, en général.

Un autre motif courant d'abandon : l'absence d'accès. De nombreuses femmes ne sont pas en mesure de revenir au poste de santé ou à la pharmacie tous les mois pour recevoir une injection (76, 200), et les postes de santé ne sont pas toujours en mesure de se réapprovisionner avec la rapidité nécessaire (118). Certains postes de santé subissent des carences sérieuses et ne sont pas en mesure de faire les injections aux femmes lorsqu'elles reviennent à cet effet (146).

Toutefois, les taux d'abandon des injectables combinés sont inférieurs à ceux des injectables progestatifs purs. La principale raison de cette différence reste que les schémas de saignements irréguliers



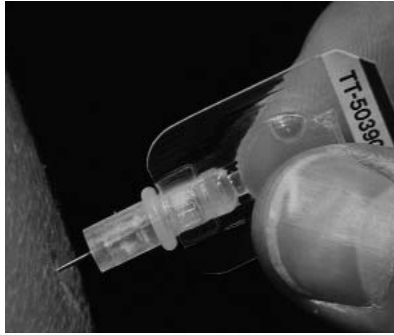
Les contraceptifs injectables combinés soulèvent un regain d'intérêt après leur approbation par l'US FDA. Ils offrent un meilleur contrôle de cycle que l'AMPR.

Tableau 2. De nouveaux contraceptifs injectables combinés

Nom commercial	Progestatif	Œstrogène
Cyclofem/Cyclo-Provera Cyclofemina/Lunelle/Lunella	25 mg d'acétate de médoxyprogéstérone	5 mg de cypionate d'estradiol
Mesigyna/Norigynon	50 mg d'éнанthate noréthistérone	5 mg de valérate d'estradiol

Source: Programme des Nations Unies pour le Développement, Fonds des Nations Unies pour la Population, Organisation mondiale de la Santé et Banque mondiale (247).

Population Reports



La formulation d'AMPR sous-cutanée sera uniquement offerte en Uniject, une seringue jetable plus facile à utiliser que les autres seringues.

sont moins courants lorsque l'on utilise les injectables combinés et qu'ils diminuent progressivement au fur et à mesure de la durée de l'utilisation. Au bout d'un an, 70 % en moyenne des utilisatrices d'injectables combinés retrouvent leur rythme de saignement mensuel ordinaire, par comparaison avec 8 % des utilisatrices d'AMPR. L'aménorrhée est également moins courante chez les utilisatrices d'in-

jectables mensuels combinés que chez celles de l'AMPR. La plupart des femmes qui abandonnent l'utilisation pour cause de problèmes de saignement, précisent qu'il s'agit de saignements abondants, prolongés ou irréguliers (271).

Pour assurer un meilleur accès aux injectables combinés, PATH (Programme pour les technologies approuvées pour la santé) encourage l'utilisation d'Uniject, une seringue jetable, non réutilisable, pré-remplie. Uniject permettrait aux agents de santé communautaires de réaliser les injections ou aux femmes de faire leurs propres injections. Au Brésil, selon une étude, deux tiers des participantes ont accepté de suivre une formation et de se servir d'Uniject pour s'auto-injecter un contraceptif injectable mensuel. Sur ces 56 femmes, 93 % ont procédé correctement à leur auto-injection et 57 % ont préféré cette formule à domicile au lieu de se rendre, tous les mois, au poste de santé (26). ❖❖

Nouvelle formulation d'AMPR approuvée

L'AMPR (acétate de médroxyprogestérone-retard) sous-cutané (SC), une nouvelle formulation à faible dose de l'AMPR disponible à l'heure actuelle, a reçu l'approbation de l'US FDA en décembre 2004, sous l'appellation depo-subQ provera 104™. Ce contraceptif sera lancé aux États-Unis en 2005 (207).

L'AMPR-SC est injecté dans les tissus, sous la peau, avec une aiguille fine, plus courte que celle de l'AMPR conventionnel, injecté en intramusculaire. De ce fait, les prestataires qui font les injections d'AMPR-SC exigent moins de formation que celle nécessaire pour les injections d'AMPR conventionnel.

Cette nouvelle formulation permet une absorption plus lente et plus durable de progestatif que l'AMPR conventionnel, tout en empêchant uniformément l'ovulation (49, 115). Cette formulation permet une dose de 30 % plus faible de progestatif (104 mg au lieu de 150) mais avec un effet de même durée que l'AMPR conventionnel (116). A l'instar de l'AMPR en vente à l'heure actuelle, les utilisatrices de l'AMPR-SC reçoivent une injection tous les trois mois. L'efficacité et les effets secondaires signalés sont également analogues (116).

L'AMPR-SC sera uniquement disponible en seringue Uniject préremplie. Dans une étude réalisée en Pologne, les femmes ont préféré les injections d'AMPR-SC à domicile, avec la seringue Uniject, aux injections administrées dans un cabinet médical (117). PATH, qui a mis au point et breveté Uniject, a breveté la technologie d'Uniject auprès de Becton Dickenson (BD) en 1996. Pfizer négocie à l'heure actuelle un accord avec PATH et BD pour la distribution d'AMPR-SC en seringue Uniject dans les pays en développement, avec l'appui de l'USAID (207, 232).

Préservatifs

Les sociétés fabriquent de plus en plus de préservatifs masculins et féminins avec des matières différentes pour une plus grande variété et pour promouvoir leur utilisation. Les préservatifs masculins sont en cours de développement avec des formules sans latex et les préservatifs féminins, au départ en polyuréthane, sont aujourd'hui développés en latex.

Bien que les préservatifs offrent la meilleure protection contre la transmission du VIH, de nouvelles méthodes de contraception dite de barrière, également en cours de développement, offriront une certaine protection, notamment lorsqu'ils seront utilisés avec des microbicides, lorsque ces derniers seront disponibles. (Cf. *INFO Reports* : « Les microbicides : un nouveau potentiel de protection », (à paraître : décembre 2005)). Ces nouvelles méthodes de contraception dites de barrière comprennent les pessaires occlusifs, les dispositifs de type diaphragme et les éponges qui mettent en exergue le confort et la facilité d'utilisation (cf. supplément du Web « Barrières vaginales », <http://www.populationreports.org/pr/prf/fm19/fsupplements/#fvaginal.shtml>).

Préservatifs masculins

Les nouvelles formules de préservatifs masculins comprennent les préservatifs synthétiques sans latex, que préfèrent de nombreux hommes. Pour ceux qui sont sensibles ou allergiques au latex, les nouvelles matières des préservatifs comprennent le polyuréthane et le styrène éthylène butylène styrène (SEBS), une matière synthétique, connue sous l'appellation commerciale Tactylon®.

Préservatifs masculins synthétiques sans latex : les préservatifs en polyuréthane et en SEBS ont deux avantages par rapport aux préservatifs en latex. Ils ont une durée de conservation plus longue et peuvent être utilisés avec des lubrifiants à base d'huile, qui peuvent endommager certains préservatifs en latex (84). Selon certains utilisateurs, les préservatifs sans latex dégagent une moindre odeur, sont mieux ajustés et sont moins restrictifs, et transmettent mieux la chaleur corporelle que les préservatifs en latex (84). Toutefois, aucune étude n'a été réalisée pour confirmer ces impressions.

Les préservatifs en polyuréthane sont disponibles aux États-Unis depuis 1995 (250). Les préservatifs en SEBS ne sont pas encore commercialisés (70). La disponibilité des préservatifs sans latex est restreinte dans les pays en développement. Une société colombienne, Natural Sensation, produit des préservatifs en polyuréthane depuis 1993, sous la marque Unique®, pour les hommes et sous la marque Unisex® pour les hommes et les femmes. Ces marques sont en vente dans toute l'Amérique Latine (46).

De nombreuses études se sont penchées sur les différences entre les préservatifs sans latex et en latex (45, 54, 84, 190, 234, 245, 255). Une analyse des données tirées de 10 études comparatives relève que davantage d'utilisateurs préférèrent les préservatifs synthétiques sans latex et déclarent qu'ils les recommanderaient à d'autres personnes. Plusieurs préservatifs synthétiques sans latex (Durex, Avanti, eZ-on et Tactylon) subissent une rupture et glissent pendant les rapports sexuels ou le retrait plus souvent que les préservatifs en latex (84). En dépit de ces ruptures et glissements plus fréquents, la plupart sont aussi efficaces que les préservatifs en latex en ce qui concerne la prévention des grossesses (84).

Préservatifs féminins

Selon les femmes participant aux sondages de groupe, elles souhaitent des méthodes de contraception dite de barrière

dont elles contrôlèrent l'utilisation (97, 186). Toutefois, le seul préservatif féminin disponible, le FC Female Condom® (préservatif féminin) (anciennement Reality) est en polyuréthane et est trop onéreux pour la plupart des clientes et des programmes de planification familiale. Plusieurs nouveaux préservatifs féminins, FC2, le préservatif féminin VA et le PATH Female Condom, sont en matières moins onéreuses. Ils sont sous essais cliniques à l'heure actuelle.

FC2 Female Condom : le FC2 Female Condom est un préservatif féminin de deuxième génération, mis au point par la société Female Health (FHC). Il est fondé sur le FC Female Condom en polyuréthane, mais pourrait coûter moins de la moitié. Le FC2 est en latex synthétique, plus souple que le polyuréthane, et il est assemblé par un processus par trempage, une technique moins onéreuse que la soudure du polyuréthane (137).

Le FC2 Female Condom sera plus largement disponible dans les pays en développement en 2005. Un essai clinique de phase II, comparant le FC2 au FC d'origine, vient de s'achever. Le produit est en attente de l'estampille CE en Europe, indiquant qu'il remplit les normes d'hygiène et de sécurité. Le fabricant prévoit de faire une demande d'approbation auprès de l'US FDA (137).

Préservatif féminin VA : le préservatif féminin VA, également nommé préservatif féminin Reddy et V-Amour, contient une éponge souple qui le maintient en place dans le vagin, au lieu d'un anneau comme celui du FC Female Condom. En outre, il y a un rebord extérieur en V. Son fabricant, Medtech Products Ltd. et Intellx, Inc. l'on introduit en Allemagne et en Espagne, en production limitée, en 2002, à titre de premier préservatif féminin en latex (180).

Le préservatif féminin VA a reçu l'estampille CE et sera commercialisé en Europe de l'Ouest et au Brésil, en Inde et en Afrique du Sud à partir de 2005 (155, 180). CONRAD et Family Health International (FHI) réalisent des essais cli-



Dans un établissement de fabrication en Colombie, une technicienne teste le préservatif en polyuréthane de la marque Unique. Les préservatifs en polyuréthane ont une durée de conservation plus longue que les préservatifs en latex.

Nouveaux préservatifs

Description : préservatifs masculins : une gaine en matière sans latex, que l'on enfle sur le pénis. Préservatifs féminins : une gaine en latex, que l'on insère dans le vagin.

Étape de développement : certains sont déjà sur le marché et d'autres sont en essai clinique.

Efficacité : sans doute analogue à celle des autres préservatifs : 10 à 25 grossesses sur 100 femmes, en utilisation type.

Fonctionnement : recouvrir le pénis ou le col de l'utérus pour empêcher le sperme d'entrer dans l'utérus.

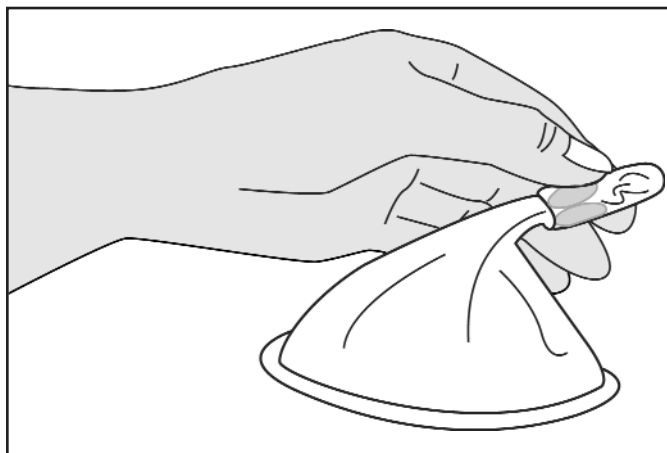
Nouveauté : conçu pour augmenter la diversité, encourager l'utilisation, produire moins d'allergies ou coûter moins que les autres méthodes disponibles dites de barrière.



niques de phase III sur le 5e modèle remanié du préservatif, pour déterminer son efficacité et son acceptabilité (70, 79, 155). Lorsque ces études seront achevées, le fabricant prévoit de faire une demande d'approbation auprès de l'US FDA (180).

PATH Woman's Condom : depuis 1998, PATH met au point un nouveau préservatif féminin. PATH a testé plus de 50 prototypes, pour la facilité d'insertion, le confort, la stabilité, le modèle et le coût. Le produit final se compose d'une capsule dissolvante destinée à faciliter l'insertion, d'une pochette de préservatif en polyuréthane et d'un anneau extérieur souple, permettant un ajustement quasi-universel. Une fois inséré, les segments de mousse en uréthane sur la pochette du préservatif permettent au préservatif d'adhérer légèrement aux parois vaginales pour ne pas bouger pendant l'utilisation (24, 25).

En 2004, PATH a réalisé un sondage auprès de 60 couples, pendant 180 utilisations du produit, en Afrique du Sud, au Mexique et en Thaïlande. Selon cette étude, 98 % des femmes et 99 % de leurs partenaires se sont déclarés satisfaits de la sensation procurée par le préservatif (23). Les essais cliniques de phase I, pour évaluer la sûreté et l'acceptabilité du PATH Woman's Condom par rapport au FC Female Condom d'origine, sont en cours aux États-Unis, avec l'appui de CONRAD, et sont censés s'achever vers la mi-2005. PATH prévoit recevoir l'approbation de l'US FDA en 2007 (23, 24) ❖❖



Le préservatif féminin PATH, en cours de développement à l'heure actuelle, est conçu pour faciliter son insertion, assurer un ajustement quasi-universel et un coût abordable, caractéristiques importantes pour les femmes quant aux méthodes dites de barrière.

Méthodes basées sur la connaissance de la fécondité

Deux nouvelles variantes des méthodes de connaissance de la fécondité, la Méthode des Jours Fixes™ et la Méthode des Deux Jours™ permettent aux femmes de surveiller leurs jours de fécondité. L'incorporation de ces méthodes naturelles, et d'autres encore, dans les services de planification familiale peuvent intéresser notamment les couples qui ne souhaitent pas se servir de méthodes commerciales ou médicales, en raison de leurs principes, de contraintes financières, d'absence d'accès à d'autres contraceptifs ou pour d'autres motifs (161, 233). Ces deux méthodes ont été mises au point par l'IRH (Institute for Reproductive Health) de Georgetown University, avec l'appui de l'USAID.

Les méthodes de planification familiale basées sur la surveillance de la fécondité sont tributaires de l'engagement et de la coopération des deux partenaires concernés, pour éviter les rapports sexuels non protégés en périodes de fécondité de la femme. La participation masculine est essentielle pour une utilisation efficace de ces méthodes (121, 165). Elles ne sont donc pas pratiques pour les couples qui ne peuvent communiquer sur les questions sexuelles. En outre, les femmes qui n'ont pas le pouvoir de choisir le moment des rapports sexuels ne sont pas de bonnes candidates pour ces méthodes (99).

La Méthode des Jours Fixes

Les couples peuvent avoir recours à la Méthode des Jours Fixes pour identifier les jours probables de fécondité et limiter les rapports sexuels non protégés aux jours où la femme n'est pas susceptible d'être féconde. Pour aider les femmes à surveiller les jours féconds, les promoteurs de cette méthode ont créé un anneau de perles codées chromocodées, appelées Collier du Cycle™, représentant le cycle menstruel de la femme. Pour se servir du Collier du Cycle, la femme déplace un anneau

en caoutchouc à la perle suivante, chaque jour, pour identifier où elle se trouve dans son cycle. Les perles chromocodées indiquent s'il s'agit d'un jour de fécondité ou pas. Lorsque l'anneau en caoutchouc se trouve sur une perle blanche, cela signifie un jour fécond et il convient donc que le couple évite les rapports sexuels non protégés.

La Méthode des Jours Fixes est fondée sur la périodicité du « créneau fécond » pendant le cycle menstruel de la femme, plusieurs jours avant l'ovulation et quelques heures après, où elle peut tomber enceinte. La périodicité de l'ovulation varie selon les femmes et les cycles chez une même femme. Les promoteurs de la Méthode des Jours Fixes se sont servi d'une simulation informatique tenant compte de ces variations afin de déterminer comment fournir une protection maximale contre les grossesses, tout en réduisant au minimum le nombre de jours où les utilisatrices devront éviter les rapports sexuels non protégés. Leurs analyses ont conclu que la période féconde se situe très probablement entre le 8e et le 19e jour du cycle menstruel (16, 260).

La Méthode des Jours Fixes est plus efficace pour les femmes qui ont d'ordinaire (dans 10 cycles sur 12 au minimum) des cycles menstruels de 26 à 32 jours (16). La Méthode des Jours Fixes n'est pas efficace pour les femmes qui ont des cycles plus courts ou plus longs, car elles pourraient ovuler avant ou après la période entre le 8e et le 19e jour. Certaines femmes pensent avoir des cycles réguliers, mais ce n'est pas le cas. Grâce à un dépistage et à un suivi, les prestataires de planification familiale peuvent aider à identifier les femmes pour lesquelles cette méthode sera la plus efficace (213).

Efficacité : pour les femmes dont les cycles sont réguliers (entre 26 et 32 jours), la Méthode des Jours Fixes est aussi efficace que les méthodes dites de barrière. Dans les essais cliniques en Bolivie, au Pérou et aux Philippines, incluant uniquement des femmes dont les cycles sont réguliers, l'utilisation type de cette méthode a produit 12 grossesses sur 100 femmes, en un an d'utilisation. L'utilisation type comprend l'abstinence et l'utilisation de préservatifs, le retrait ou aucune méthode les jours de fécondité. Parmi celles qui ont utilisé la Méthode des Jours Fixes correctement (aucun rap-

Georgetown University, Institute for Reproductive Health

Nouvelles méthodes contraceptives naturelles

Description : surveillance de la fécondité et évitement des rapports sexuels non protégés les jours de fécondité.

Étape de développement : inclusion de la méthode dans certains programmes.

Efficacité : Méthode des Jours Fixes : 12 grossesses sur 100 femmes par an, en utilisation type. Méthode des Deux Jours : 14 grossesses sur 100 femmes, par an, en utilisation typique.

Fonctionnement : éviter les rapports sexuels non protégés les jours identifiés comme étant probablement féconds.

Nouveauté : fournir des moyens simplifiés pour surveiller les jours féconds, par l'utilisation de perles de couleur ou d'un journal des sécrétions.



Pour utiliser la Méthode des Jour Fixes, une femme évite les rapports sexuels non protégés du 8e au 19e jour de son cycle. Les perles chromocodées du Collier du Cycle permettent de surveiller les jours féconds. La participation des hommes est cruciale pour une utilisation

port sexuel les jours féconds) 5 femmes sur 100 sont tombées enceintes en un an (16).

Méthode des Deux Jours

La Méthode des Deux Jours permet aux femmes de déterminer si elles sont fécondes le jour qui les intéresse, en se fondant sur la présence ou l'absence de sécrétions cervicales. La méthode se fonde sur le fait que les sécrétions cervicales de la femme sont essentielles pour sa fécondité. Sans sécrétion cervicale, le sperme peut difficilement remonter jusqu'aux ovules (37, 176).

La Méthode des Deux Jours convient aux femmes dont les cycles sont de différentes durées, quelle que soit leur régularité (15). Les couples pour lesquels cette méthode est plus efficace sont ceux qui peuvent éviter les rapports sexuels non protégés pendant environ 10 à 15 jours par cycle.

Pour se servir de la Méthode des Deux Jours, la femme se pose deux questions chaque jour : (1) « ai-je remarqué des sécrétions aujourd'hui ? » et (2) « ai-je remarqué des sécrétions hier ? ». Si elle a remarqué des sécrétions hier ou aujourd'hui, de quelque type que ce soit, elle se considérera féconde et évitera les rapports sexuels non protégés. Dans la négative, elle n'aura pas remarqué de sécrétions pendant deux jours de suite, et elle n'est probablement pas susceptible de tomber enceinte lors de rapports sexuels aujourd'hui (15, 274).

La Méthode des Deux Jours a été mise au point pour donner une démarche analogue à l'identification des jours féconds par la Méthode d'ovulation Billings ou la méthode symptothermique, qui prévoient également l'observation des sécrétions cervicales (109). Les utilisatrices de ces deux autres méthodes doivent faire la différence entre plusieurs caractéristiques des sécrétions cervicales (couleur, texture et aspect général), interpréter correctement les changements des schémas de sécrétion ou également observer les changements de température corporelle de base.

Efficacité : dans un essai clinique de la Méthode des Deux Jours au Guatemala, au Pérou et aux Philippines, l'utilisation type de la méthode a produit 14 grossesses sur 100 femmes, en un an. Chez les femmes ayant appliqué correctement la méthode (pas de rapports sexuels les jours féconds), 4 femmes sur 100 sont tombées enceintes en un an (15). Après une orientation initiale, la plupart des participantes (96 %) ont été en mesure de détecter la présence ou l'absence de sécrétions cervicales. Les taux de poursuite après un an n'étaient toutefois que de quelques 53 %. Parmi les femmes qui ont abandonné l'étude, le plus grand groupe, soit 16 % environ des participantes, ont été exclues de l'étude car elles avaient des cycles soit trop longs par rapport aux critères de l'étude, ou elles n'étaient pas en mesure de suivre le protocole. Un autre 10 % des participantes ont abandonné car elles sont tombées enceintes, et le restant a quitté l'étude pour d'autres motifs (15).

Seasonale, un nouveau CO de prise continue, se présente en quantité trimestrielle. Les femmes prennent une pilule active par jour, pendant 84 jours, puis des pilules inactives pendant 7 jours. Les CO de prise continue réduisent le nombre de jours de saignement et les effets secondaires connexes.



Barr Labs

Nouveaux contraceptifs oraux

Description : produits et pilules de prise continue contenant de nouveaux progestatifs.



État de développement : commercialisés.

Efficacité : analogue aux autres CO combinés (6 à 8 grossesses sur 100 femmes, en première année d'utilisation type). Les CO de prise continue pourraient être plus efficaces.

Fonctionnement : délivrance de progestatif pur ou avec un œstrogène, pour prévenir l'ovulation, épaissir le mucus cervical et supprimer la maturation de l'endomètre.

Nouveauté : la prise continue de la pilule réduit à quatre le nombre de cycles menstruels par an et réduit les effets secondaires. De nouveaux progestatifs pourraient réduire les effets secondaires.

Contraceptifs oraux

Les sociétés pharmaceutiques introduisent, périodiquement, de nouvelles formules de CO, d'ordinaire axées sur la réduction des effets secondaires, accroissant ainsi le maintien tout en conservant une efficacité élevée. Les CO récemment introduits comprennent une formule de prise continue unique, un CO combiné contenant un nouveau progestatif, et un nouveau CO progestatif pur.

Contraceptifs oraux de prise continue

De plus en plus d'experts de la santé génésique remettent en question la nécessité du saignement de retrait mensuel, que subissent les utilisatrices des CO lorsqu'elles prennent les sept pilules inactives ou pendant les sept jours sans pilule, à chaque cycle mensuel (124, 242). Selon de nouvelles recherches, les femmes peuvent utiliser, en toute sûreté et efficacité, de nombreux CO monophasés, en continu, pendant plusieurs cycles de suite, en sautant les pilules inactives (8, 163, 237, 238). (« Monophasé » signifie que chaque pilule active du cycle contient la même quantité d'hormones.)

Le régime mensuel de 21 pilules actives, contenant de l'œstrogène et du progestatif, suivies de 7 pilules inactives, a été créé pour stimuler le saignement mensuel de retrait et se calquer sur les cycles menstruels spontanés (58). La prise continue de pilules actives permet aux femmes de réduire le nombre de fois où elles subissent les saignements mensuels dans une année et de réduire le nombre de jours de saignement (162). Les CO de prise continue réduisent sensiblement les effets secondaires associés au sevrage hormonal (maux de tête, migraines, syndrome prémenstruel, sautes d'humeur et saignement menstruel abondant ou douloureux) dont souffrent les femmes principalement les jours de prise des pilules inactives (237, 238).

Les femmes qui prennent les CO de prise continue sont deux fois plus susceptibles de souffrir d'hémorragie que les femmes suivant un régime contraceptif conventionnel, ce qui mène nombre d'entre elles à abandonner cette méthode. L'hémorragie et le saignement diminuent au bout de huit à neuf mois de l'utilisation de cette méthode (8, 162). Les chercheurs ont étudié plusieurs CO différents aux fins de prise continue, avec des résultats différents pour le contrôle de l'hémorragie et d'autres effets secondaires (50, 163, 211). Une formule, Seasonale®, est conditionnée spécifiquement pour une prise continue et est approuvée par l'US FDA. Elle

contient 150 µg du progestatif lévonorgestrel et 30 µg d'œstrogène éthinylœstradiol. Les utilisatrices de Seasonale prennent une pilule par jour, pendant 84 jours (12 semaines), puis prennent une pilule sans hormone pendant 7 jours. Dix mois seulement après sa mise sur le marché, plus de 260.000 ordonnances de Seasonale ont été prescrites aux États-Unis (73). Son promoteur, Barr Laboratories, prévoit déposer une demande d'approbation dans plusieurs pays à l'étranger (60).

Contraceptif combiné au drospirénone

Le drospirénone est le nouveau progestatif du CO combiné Yasmin®, mis au point par Schering AG. Yasmin contient 3 mg de drospirénone et 30 µg d'éthinylœstradiol (EE). Yasmin a reçu l'approbation de l'US FDA en 2001 et est en vente aujourd'hui en Australie, aux États-Unis et en Europe.

Les pilules au drospirénone/EE sont aussi efficaces que les autres CO combinés en première année d'utilisation (108, 182). Le progestatif pur au drospirénone présente plusieurs avantages pour certaines femmes, en outre de la prévention des grossesses (211, 243). Pour les femmes qui souffrent déjà d'acné et de pilosité excessive, les essais cliniques indiquent que les pilules au drospirénone/EE pourraient réduire ces troubles. Selon certains essais cliniques, ces pilules produisent moins de rétention d'eau et donc moins de prise de poids par rétention de fluides que les autres CO combinés (108, 177). Selon d'autres essais, certaines utilisatrices ressentent un certain bien-être (13, 149, 201).

Les effets secondaires des pilules au drospirénone/EE sont analogues à ceux des autres CO combinés et comprennent les maux de tête, douleurs des seins, nausées et douleurs abdominales (108). Plusieurs cas signalés de thromboembolies veineuses (VTE) au Royaume-Uni ont soulevé une certaine inquiétude concernant le drospirénone et l'accroissement des risques de thromboembolie veineuse (208). Il n'existe toutefois aucun élément épidémiologique indiquant que les utilisatrices de CO combinés, contenant du drospirénone, courent un plus grand risque de VTE que les utilisatrices d'autres CO combinés (103).

Contraceptif oral progestatif au désogestrel pur

Le désogestrel est le progestatif de la nouvelle pilule Cerazette®, mise au point par Organon, disponible principalement au Brésil, en Équateur, à Hong Kong, au Mexique et dans plusieurs pays d'Europe de l'Ouest (114). Organon n'a pas encore décidé de déposer une demande d'approbation auprès de l'US FDA concernant Cerazette (138).

Les utilisatrices prennent une pilule quotidienne, contenant 75 µg de désogestrel. A la différence des autres pilules progestatives pures, qui agissent principalement en épaississant le mucus cervical pour que le sperme ne puisse atteindre l'ovule, le désogestrel agit principalement par la prévention de l'ovulation (78, 132). En outre, le désogestrel est unique en son genre parmi les pilules progestatives pures : une femme peut prendre une pilule avec jusqu'à 12 heures de retard sans en réduire l'efficacité (132). En revanche, l'efficacité des autres pilules progestatives pures serait compromise si elles sont prises ne serait-ce qu'avec trois heures de retard (selon la dose d'hormones) (33).

Dans les essais cliniques, on a relevé 2 grossesses sur 1.000 femmes avec une utilisation correcte de désogestrel, en première année d'utilisation, un taux analogue à celui des CO combinés (51). Toutefois, certains chercheurs remettent en question la suffisance des éléments probants pour déclarer que le désogestrel est aussi efficace que les CO combinés, car la quantité d'essais cliniques comparant directement le désogestrel et les CO combinés est insuffisante (72). ❖❖

Dispositifs intra-utérins

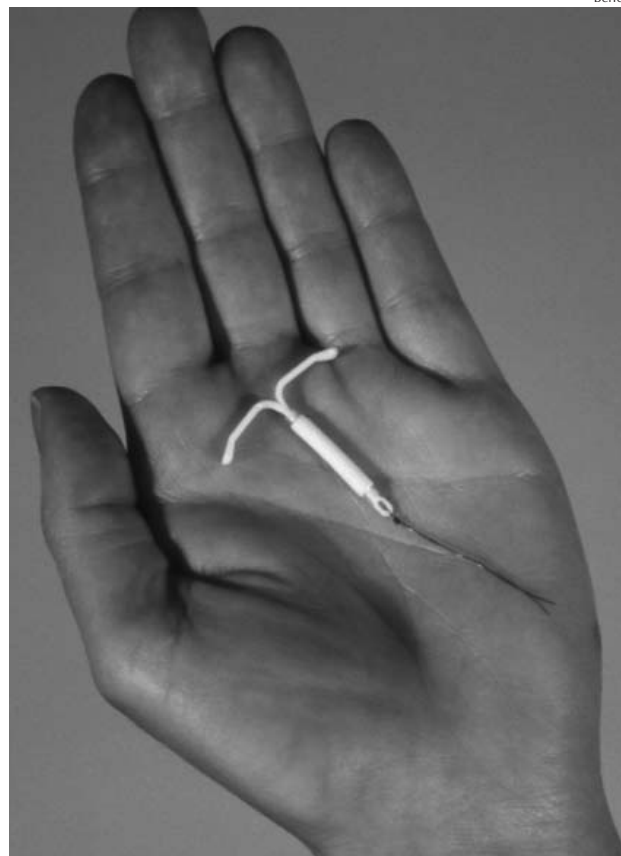
Les nouveaux DIU sur le marché à l'heure actuelle rendent l'insertion et le retrait plus faciles et réduisent l'expulsion, la douleur et le saignement. Ces progrès pourraient mener à une plus grande acceptation et utilisation des DIU (53, 268). Les nouveaux DIU comprennent le système intra-utérin (SIU), un type de DIU qui diffuse progressivement un progestatif, qui atténue la menstruation et la rend moins douloureuse (11), et GyneFix®, un DIU sans cadre, ancré sur la paroi utérine.

Un SIU libérant un progestatif

Le système intra-utérin libérant du lévonorgestrel, commercialisé sous l'appellation Mirena (ou LevoNova® en Scandinavie) est arrivé sur le marché en Finlande en 1990. Il a été approuvé dans plus de 100 autres pays ces 15 dernières années. L'US FDA a approuvé Mirena en 2000 (188). En 2004, ses promoteurs, le Population Council et la société pharmaceutique Leiras Oy (aujourd'hui Schering Oy), ont créé l'International Contraceptive Access Foundation, qui fournira aux organisations du secteur public des méthodes à titre gracieux ou à faible coût, afin d'accroître l'accès à la contraception pour les femmes dans les pays en développement (189).

Le SIU au lévonorgestrel délivre au départ 20 µg de lévonorgestrel par jour. L'US FDA l'a approuvé pour cinq ans d'utilisation (223). Il est nettement plus efficace que les DIU

Berlex



Mirena est un nouveau type de DIU qui libère progressivement le progestatif lévonorgestrel. Les DIU libérant un progestatif diminuent l'intensité de la menstruation et la rendent moins douloureuse. Mirena a été approuvé pour 5 ans d'utilisation dans plus de 100 pays.

en cuivre, avec 250 mm² ou moins de cuivre, comme le DIU Nova-T, mais pas plus efficaces que les DIU avec plus de 250 mm² de cuivre (82). Le SIU au lévonorgestrel est aussi efficace que la stérilisation féminine mais, à l'inverse de cette dernière, il est facilement réversible (223). Selon les études, 1 à 2 femmes sur 1.000 utilisant le SIU au lévonorgestrel, inséré correctement, tombent enceintes en première année d'utilisation. Après cinq ans d'utilisation, 0,5 à 1,1 femmes sur 100 tombent enceintes (11, 99).

Les effets secondaires sont analogues aux autres méthodes contraceptives hormonales. Dans une étude comparative randomisée les utilisatrices du SIU au lévonorgestrel ont signalé des taux sensiblement plus élevés d'acné, d'étourdissements, de maux de tête, de douleurs des seins, de nausée, de vomissements, de prise de poids et de kystes ovariens (223).

Au cours des trois premiers mois d'utilisation, le SIU au lévonorgestrel produit également des problèmes de saignement, y compris l'hémorragie et le saignotement. Au fil du temps, il produit moins de saignements que les DIU au cuivre (183, 223, 240). Les saignements intenses ou prolongés sont sensiblement moins courants et l'aménorrhée est bien moins courante chez les utilisatrices de SIU au lévonorgestrel que chez elles des DIU au cuivre (11, 244). Entre 20 et 50 % des utilisatrices subissent une aménorrhée à partir d'un an (27, 104, 147). Les femmes peuvent utiliser le SIU au lévonorgestrel pour traiter les saignements intenses, prolongés ou douloureux et il pourrait constituer une option utile de substitution à l'hystérectomie pour certaines femmes (110).

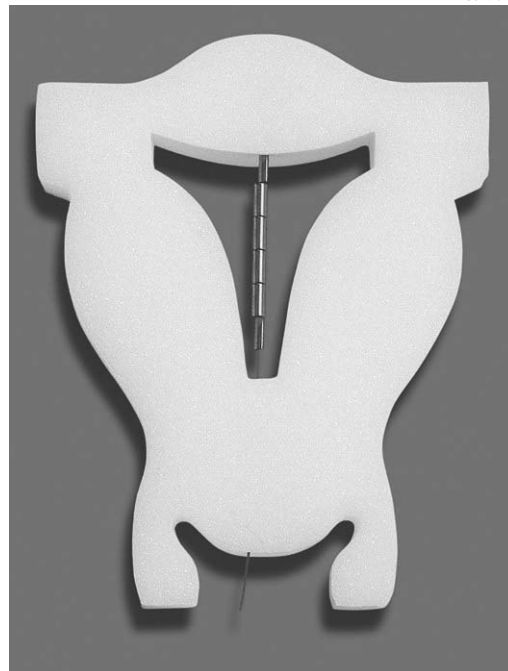
Contrel, une organisation de recherche belge, met au point un SIU en T libérant du lévonorgestrel, appelé Femilis™, avec une version plus petite pour les femmes qui n'ont jamais été enceintes (dont l'utérus est donc plus petit), appelé Femilis Slim. Ces SIU sont destinés à simplifier les procédures d'insertion par une technique de « poussée » qui n'exige pas de piston, comme pour Mirena. Femilis et Femilis Slim pourront être insérés par des prestataires de soins formés à cet effet, qui n'insèrent pas souvent des DIU (266).



DIU sans support

Les DIU sans support, fabriqués sans le support en T en plastique, courant dans la plupart des autres types de DIU, se composent de plusieurs cylindres en cuivre, reliés par un fil. Il est ancré à un centimètre de profondeur au fond (haut) de l'utérus. Cette conception est destinée à produire moins de douleur et de saignement que les dispositifs avec support (154).

Gynefix, le dernier DIU sans support, a été introduit en Europe au début des années 90, à l'issue de 15 ans de recherche pour améliorer la facilité d'insertion et l'ancrage sur la paroi utérine (64, 264). Il est également en vente en Chine et disponible par le biais des programmes Marie Stopes International, en Amérique Latine, en Asie et en Afrique. Son promoteur prévoit faire une demande d'approbation auprès de l'US FDA (263).



Les DIU sans support, par exemple Gynefix, n'ont pas de support plastique en forme de T des DIU conventionnels. Ils se composent de plusieurs cylindres en cuivre, reliés par un fil. Le dispositif est ancré à 1 cm de profondeur au fond de l'utérus.

des effets hormonaux secondaires, tels que des saignements irréguliers et le saignotement, même au cours des trois premiers mois qui suivent l'insertion. Ce sont là les facteurs qui ont contribué à un maintien de 98 % après la première année d'utilisation, chez les femmes ayant pris part à l'étude (265, 267, 268). ❖❖

Nouveaux dispositifs intra-utérins

Description : DIU libérant un progestatif et DIU sans le support conventionnel en forme de T.

Étape de développement : sur le marché.

Efficacité : 0,1 à 2,5 grossesses sur 100 femmes, en première année d'utilisation, en utilisation type.

Fonctionnement : stimulation d'une réaction inflammatoire stérile dans la cavité utérine, toxique pour le sperme. En outre, les DIU libérant un progestatif épaississent le mucus cervical et suppriment la maturation de l'endomètre.

Nouveauté : les DIU libérant un progestatif produisent un saignement sensiblement moindre comparativement aux DIU conventionnels au cuivre. Ils peuvent également servir pour le traitement des saignements menstruels excessifs ou intenses. Les nouvelles formes de DIU peuvent réduire les expulsions, les douleurs et les saignements.



De petites études, non comparatives, présentent des résultats positifs de Gynefix quant à la réduction des saignements menstruels et d'interruption (12, 264). Les essais contrôlés randomisés incluant Gynefix n'ont pas encore étayé clairement les avantages escomptés (174). Les taux d'expulsion ont été plus élevés que ceux des premiers essais cliniques (64, 154).

Le DIU sans support exige une technique d'insertion tout à fait différente du DIU avec support et le niveau de compétence nécessaire est élevé (154, 232, 262). Les prestataires sont confrontés à des difficultés d'insertion en dépit de l'utilisation d'un nouveau mécanisme d'insertion, introduit par le promoteur pour simplifier l'insertion (42). Le DIU sans support est moins susceptible d'être expulsé s'il est inséré par un prestataire expérimenté (262).

Un autre DIU sans support en cours de développement, le FibroPlant-LNG, libère du lévonorgestrel. Fondé sur le modèle du DIU GyneFix, il est également ancré au fond de l'utérus. Le FibroPlant-LNG délivre 14 µg de lévonorgestrel par jour et prévient les grossesses pendant trois ans au minimum (268).

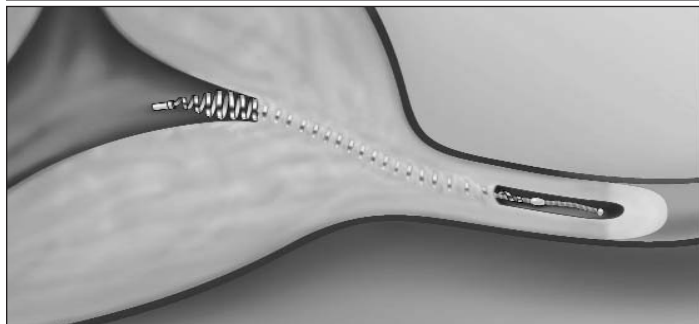
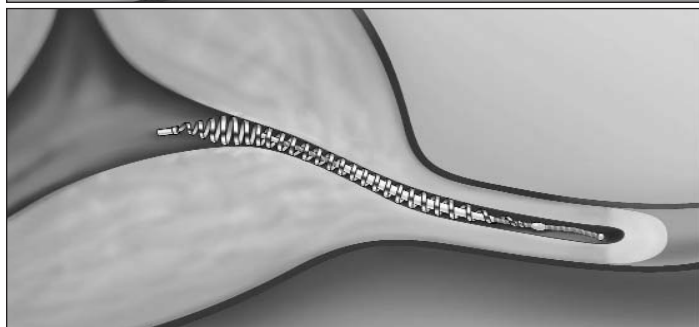
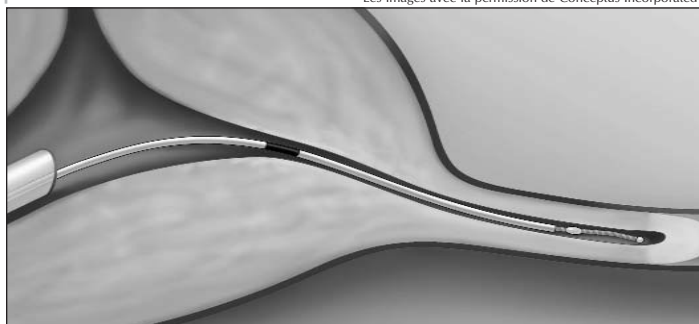
Selon les premières études, le FibroPlant-LNG serait hautement acceptable et pourrait réduire les saignements (12, 267). Par exemple, selon une étude pilote de 109 femmes approchant de la ménopause, peu de femmes subissent

Stérilisation féminine transcervicale

Les chercheurs étudient de nouvelles méthodes de contraception permanente pour les femmes, offrant une protection comparable à la stérilisation chirurgicale, mais dont la prestation serait plus sûre et plus facile. Les nouveaux développements sont axés sur les méthodes transcervicales, c'est-à-dire les méthodes qui atteignent les trompes de Fallope, par le vagin et l'utérus. Il s'agit notamment de produits chimiques, par exemple la quinacrine, et les obturations, par exemple la procédure Adiana. Les micro-spirales, telles qu'Essure®, sont déjà sur le marché.

A l'heure actuelle, la plupart des procédures de stérilisation féminine comportent la ligature des trompes, où les trompes de Fallope de la femme sont sectionnées ou bloquées par l'application de pinces, d'anneaux ou de chaleur. Les deux démarches chirurgicales les plus courantes sont la mini-laparotomie et la laparoscopie. Ces démarches exigent des professionnels médicaux expérimentés et des conditions stériles. La mini-laparotomie exige une anesthésie locale et la laparoscopie exige une anesthésie générale (168). Les nouvelles démarches peuvent accroître l'accès à la stérilisation, puisqu'elles n'exigent pas d'opération chirurgicale (269).

Les images avec la permission de Conceptus Incorporated



Essure, une nouvelle méthode de stérilisation non chirurgicale, est un dispositif ressemblant à un ressort, inséré par l'utérus dans chaque trompe de Fallope. Le tissu cicatriciel bloque alors la descente des ovules dans les trompes.

Essure : une micro-spirale

La micro-spirale Essure (anciennement STOP), mise au point par la société américaine Conceptus, est un dispositif qui ressemble à un ressort, qu'un clinicien formé à cet effet insère, à l'aide d'un hystéroscope, par le vagin jusqu'à l'utérus et dans chaque trompe de Fallope. Dans les trois mois qui suivent cette procédure, un tissu cicatriciel se forme sur le dispositif. Le tissu cicatriciel obture de façon permanente les trompes de Fallope et le sperme ne peut passer pour féconder un ovule (252).

La procédure d'insertion peut être réalisée sous anesthésie locale, en ambulatoire, en moins d'une heure, et la patiente retourne rapidement à ses activités normales (55, 127). Le clinicien doit être compétent en hystérocopie, afin de bien placer la micro-spirale.

Dans les essais cliniques, certaines femmes ont dû subir une insertion répétée, pour réussir l'insertion de la micro-spirale effective chez 90 à 95 % des femmes (55, 126, 246). Les motifs les plus courants d'échec de l'insertion sont l'obstruction tubaire et la sténose, un rétrécissement ou une constriction de la trompe de Fallope. Le placement d'Essure doit toujours être confirmé, d'ordinaire par une radiographie ou une échographie, trois mois après l'insertion (126, 241).

Une fois insérée en bonne et due forme, Essure semble être au minimum aussi efficace que la stérilisation chirurgicale (52). Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception temporaire pendant trois mois après l'insertion, pour que le tissu cicatriciel ait le temps de se former. Une fois le tissu cicatriciel formé, Essure n'est pas réversible (252). Environ trois quarts des femmes ressentent des douleurs après la procédure (127).

Essure a été approuvée par les agences de réglementation en Europe, en Australie, au Canada, aux États-Unis, en Indonésie, à Singapour et en Turquie (52, 55, 278). Essure ne sera sans doute pas introduite dans les pays en développement dans un proche avenir en raison de son coût élevé et de la complexité de l'hystérocopie exigé pour l'insertion (206).

Quinacrine : un composé chimique

La quinacrine est un composé chimique sous forme de granule qui, inséré dans l'utérus, produit une stérilisation permanente par la formation de tissu cicatriciel qui bloque les trompes de Fallope (286). La quinacrine peut être fournie par la plupart des prestataires de santé formés à cet effet et n'exige pas l'administration par un médecin (105).

La quinacrine est déjà approuvée par l'US FDA pour le traitement oral contre le paludisme, et est disponible dans le monde entier. Les chercheurs étudient la quinacrine pour la stérilisation depuis 20 ans dans de nombreux pays, y compris le Chili, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, l'Iran, la Malaisie et le Vietnam (4, 18, 36, 75, 77, 105, 230, 286). Son approbation réglementaire par l'US FDA et d'autres agences aux fins d'utilisation à titre de méthode de stérilisation reste tributaire des résultats des évaluations d'innocuité et des études toxicologiques. Ces études sont en cours, ainsi que des essais cliniques, approuvés par l'US FDA. Un essai clinique de phase I s'est achevé en 2003 (140) et des essais supplémentaires sont prévus (139, 226).

Le taux exact d'efficacité de la quinacrine à titre d'agent de stérilisation est débattu car les différentes procédures d'insertion produisent des taux d'efficacité



Claudia Ramos de Cavalho Ferreira

Une prestataire de soins explique l'insertion de la quinacrine à sa cliente. La quinacrine est un composé chimique, sous forme de granule qui, lorsqu'il est inséré dans l'utérus, entraîne la stérilisation en produisant du tissu cicatriciel qui bloque les trompes de Fallope.

différents. Selon un examen des études, le taux de grossesse est d'une ou deux grossesses sur 100 femmes, après deux ans d'utilisation (129, 287), moins efficace que la stérilisation chirurgicale. Selon une étude englobant tous les types de procédures d'insertion de la quinacrine, quelle que soit la qualité de la formation du prestataire, 9,8 femmes sur 100 tombent enceintes dans les cinq ans de son utilisation (227). Les effets secondaires signalés après l'insertion sont d'ordinaire brefs et modérés. Il s'agit de douleurs du bas-ventre, maux de tête, étourdissements, mal de dos, démangeaisons ou irritations vaginales, pertes vaginales et fièvre. Certaines femmes signalent une modification des schémas menstruels, d'ordinaire une diminution des saignements (75, 229, 230). Il semble que les complications graves liées à la quinacrine soient moins nombreuses que celles de la stérilisation chirurgicale (105, 128).

La sécurité de la quinacrine à titre de méthode de stérilisation reste à l'étude (32). Le FHI procède à l'heure actuelle à des recherches, notamment des études toxicologiques, pour déterminer si l'utilisation intra-utérine de la quinacrine pose des risques de cancer. Les résultats de ces études sont escomptés en 2007 (32, 226). Le suivi de longue durée effectué en 1995–96 auprès de quelques 1.500 femmes chiliennes qui ont subi la procédure de stérilisation à la quinacrine n'a relevé aucun risque accru de cancer, jusqu'à 19 ans plus tard (228).

Certains groupements de défense des droits de la femme sont opposés à la quinacrine car les études toxicologiques et vétérinaires n'ont pas précédé les essais cliniques, ce qui est la procédure de recherche établie. Ces essais cliniques de grande envergure ont commencé avant que des études d'innocuité de plus petite échelle ne soient terminées. Et dans certains endroits, les femmes n'ont pas été informées de la nature expérimentale de la quinacrine, ni ne se sont vues proposer d'autres contraceptifs (34, 184, 185). Si les essais toxicologiques et cliniques actuels démontrent l'innocuité et l'efficacité de la quinacrine, ces éléments probants pourraient dissiper ces objections (226). ❖❖

La procédure Adiana

La procédure Adiana est une procédure de stérilisation transcervicale où un clinicien délivre un cathéter, par un hystéroscope, dans la trompe de Fallope, et s'en sert pour administrer une énergie à basse fréquence, pour produire une lésion superficielle. Le clinicien place ensuite un implant poreux, plastique, appelé la matrice, dans la lésion. La matrice reste dans la trompe de Fallope et les tissus avoisinants se développent et la recouvrent au cours des 12 semaines qui suivent. Le tissu incarné produit l'obstruction totale de la trompe de Fallope.

Étant donné qu'elle exige un hystéroscope onéreux, la procédure Adiana est peu susceptible d'être introduite dans les pays en développement, dans un proche avenir. Les études cliniques sont en cours et ses promoteurs, Adiana Inc., escomptent recevoir l'approbation de l'US FDA en 2005 (21, 194).

Stérilisation transcervicale

Description : une procédure qui empêche la grossesse de façon permanente, où l'on agit sur les trompes de Fallope que l'on bloque, en passant par le vagin et l'utérus.



Étape de développement : certaines méthodes sont déjà sur le marché et d'autres sont en cours d'essais cliniques.

Efficacité : 0,2 à 2 grossesses sur 100 femmes, en première année d'utilisation.

Fonctionnement : blocage de l'ovule dans sa descente des trompes de Fallope.

Nouveauté : des procédures de stérilisation pour les femmes sans intervention chirurgicale.

Contraception hormonale masculine

La contraception hormonale pour les hommes traverse les étapes cliniques de développement depuis près de vingt ans et est en essai clinique de phase III, en Chine (253). Cette démarche utilise la testostérone ou une combinaison de testostérone et de progestatif pour supprimer la production de sperme. Lorsque la testostérone est ajoutée dans le corps masculin, les concentrations de testostérone testiculaire régressent, ce qui produit une diminution de la production de sperme (6).

Les pilules, timbres, injections et contraceptifs sous-cutanés ont été testés pour délivrer différentes formulations de testostérone (159). Dans les essais cliniques, les formulations injectées semblent être les plus efficaces pour supprimer la production de sperme (159, 172, 257).

Si les essais cliniques se révèlent probants, une méthode contraceptive hormonale pourrait être disponible en Chine d'ici 2006, et dans d'autres pays quelques années plus tard (171). Une fois sur le marché, cette nouvelle méthode hormonale donnerait aux hommes la possibilité d'une contraception efficace et réversible, au-delà des simples préservatifs. Des contraceptifs masculins de longue durée et susceptibles d'être réversibles sont également en cours de développement, axés sur l'accès par injection du canal déférent pour en bloquer le sperme (cf. encadré, p. 19).

Des essais marquants apportent des éléments probants

Deux essais cliniques internationaux, de grande envergure, ont apporté les premiers éléments probants selon lesquels la testostérone peut supprimer suffisamment la production de sperme et constituer un contraceptif viable. La première étude, effectuée dans sept pays entre 1986 et 1990, a englobé 271 hommes qui ont reçu des injections hebdomadaires de 200 mg d'énanthate, une testostérone hormonale composée (275). La deuxième étude, effectuée dans neuf pays, en 1994, englobait 399 hommes qui ont reçu cette même testostérone, selon la même fréquence (276).

Ces études, parrainées par l'OMS, en collaboration avec CONRAD, ont établi que les méthodes hormonales seraient opérantes pour les hommes et ont également défini la concentration à laquelle la numération de sperme doit chuter pour empêcher la grossesse de la partenaire de l'homme concerné. La deuxième étude a également établi qu'un contraceptif hormonal serait opérant : environ une grossesse

chez une partenaire, sur 100 hommes, par année d'utilisation, lorsque la production de sperme est supprimée de façon adéquate (276).

Formulation à testostérone pure

Si les essais cliniques de phase III en cours en Chine confirment les résultats de la phase II (90), la Chine pourrait être le premier pays à homologuer une méthode contraceptive hormonale masculine et à la proposer dans le programme de planification familiale national (253). Mille Chinois, dans 10 centres, reçoivent une dose initiale de 1.000 mg d'une formulation à testostérone, la testostérone undécanoïque (UT), suivie de 500 mg en doses prises toutes les quatre ou toutes les six semaines, pendant deux ans. La testostérone undécanoïque est l'une des préparations de testostérone les plus récentes et les plus efficaces. Son action dure plus longtemps que les autres composés chimiques, par exemple la testostérone énanthate, et elle permet aux hommes de recevoir des injections tous les mois ou tous les deux mois, au lieu d'une fois par semaine (284).

La testostérone en soi ne supprime pas la production de sperme chez les hommes non asiatiques aussi complètement que chez les hommes asiatiques, et dans les autres régions les contraceptifs hormonaux masculins devront donc combiner une testostérone à un autre composé hormonal pour améliorer son efficacité (276). Les études n'ont pas été en mesure de déterminer précisément la cause de cette différence d'efficacité chez les hommes asiatiques et les hommes d'autres races (120, 156, 256).

Les deux difficultés principales pour le développement d'autres contraceptifs hormonaux masculins sont la nécessité d'injections fréquentes et l'incapacité à supprimer de façon uniforme la production de sperme chez tous les utilisateurs (89). Les chercheurs étudient de nouvelles formules, de plus longue durée, de testostérone et de formulations hormonales combinées, afin de surmonter ces défis.

Formulations combinées

En combinant la testostérone et d'autres composés, par exemple les progestatifs ou les analogues de gonadolibérine (GnRH), on accélère et on améliore la suppression de la production de sperme et on permet l'utilisation de la testostérone, ce qui réduit les effets secondaires qu'entraîne la testostérone (172, 257). Pour trouver le meilleur effet contraceptif, les chercheurs de plusieurs pays du monde entier étudient des essais cliniques de petite envergure sur des formules combinées. Les progestatifs semblent être les plus prometteurs. Les études testent différents systèmes de délivrance, en dehors du système d'administration de la testostérone, pour administrer le progestatif, notamment sous forme de pilule, de timbre, d'injection et d'implants sous-cutanés (10, 43, 85, 130, 158).

Les grandes organisations qui prennent part à la recherche sur ces composés comprennent l'OMS, CONRAD, l'Institute of Reproductive Medicine de l'université nationale allemande, Schering AG, Organon et le Population Council, qui étudie une hormone synthétique plus agissante, MENT®, pour remplacer la testostérone (192, 203, 239).

Effets secondaires : dans les essais cliniques de petite envergure, les formules combinées de testostérone et progestatif n'ont produit aucun effet secondaire grave, ni de complications médicales. Selon les résultats de l'étude, la contraception hormonale masculine est susceptible d'avoir peu d'impact sur les pulsions sexuelles des hommes ou sur les comportements agressifs (122).

Contraception hormonale masculine

Description de la méthode : très probablement une injection tous les mois ou tous les deux mois, ou un implant sous-cutané, délivrant une combinaison de testostérone et de progestatif.

Étape de développement : en cours d'essais cliniques de phases II et III.

Efficacité : probablement moins de 1,4 grossesses des partenaires, sur 100 hommes, par année d'utilisation.

Fonctionnement : prévention de la production de sperme.

Nouveauté : fournir aux hommes une autre méthode efficace, réversible, pour contrôler la fécondité.



Nouvelle contraception masculine de longue durée dans les essais cliniques

Deux nouvelles méthodes de contraception masculine, en cours de développement, RISUG et le dispositif intra-déferentiel (IVD), produisent une infécondité de longue durée et possèdent l'avantage potentiel de la réversibilité. Elles sont à l'heure actuelle en essais cliniques.

RISUG : le gel injecté bloque le sperme

RISUG (acronyme en anglais ; en français : « inhibition réversible et guidée de sperme ») est un gel polymère, incolore, d'anhydride maléique styrène mélangé à du diméthylsulphoxide. Il a été mis au point à l'Indian Institute of Technology et l'All India Institute of Medical Sciences en Inde. RISUG est injecté dans le vas deferens, le canal qui transporte le sperme de l'épididyme au canal éjaculatoire. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas totalement compris, selon les résultats de l'étude, le RISUG bloque en partie le vas deferens, tout en produisant la désagrégation des membranes du sperme qui passe, ce qui invalide la plus grande partie du sperme qui passe (47, 48, 133, 143, 145).

Les résultats des essais cliniques de phase I et II indiqueraient que le RISUG serait sûr et efficace à titre de contraceptif (92, 93). Dans les essais cliniques, le RISUG a produit certains effets secondaires passagers, par exemple l'enflure du scrotum chez environ un tiers des participants (92, 93, 94). Une étude de toxicité est prévue pour évaluer plus avant l'innocuité du RISUG (142). Un essai clinique de phase III a commencé en Inde, avec 140 hommes, mais il a été différé jusqu'à ce que les résultats des études de toxicité soient achevés (48, 142).

Les résultats des études vétérinaires indiquent que le sperme réapparaît dans l'éjaculat lorsque le RISUG est purgé avec du bicarbonate de soude, ou du diméthylsulphoxide, ou purgé de façon non invasive par le massage, les vibrations et un courant électrique de faible niveau. Une étude de réversibilité formelle, chez les humains, n'a pas encore été réalisée (91, 133, 144).

Les essais cliniques de phase II indiquent que les utilisateurs n'ont pas de sperme, ou du sperme inapte à se déplacer pendant un an au

moins (93, 94). Des études de suivi de longue durée des participants aux essais cliniques, ainsi que des études de plus grande envergure, sont essentielles pour mieux comprendre l'innocuité et l'efficacité de RISUG (232).

Bien que le RISUG ait été étudié pendant plus de vingt ans, les chercheurs s'inquiètent de l'insuffisance des essais précliniques et certains s'interrogent sur la rigueur et la minutie des essais de toxicité (232). Le gouvernement indien commence à faire face à ces préoccupations en apportant un appui aux études de toxicologie prévues (91, 142).

Dispositif intra-vas : deux obturateurs implantés bloquent le sperme

Le dispositif intra-vas (IVD, nommé au départ « Shug ») est un dispositif implanté dans le vas deferens. Il s'agit de deux obturateurs dans chaque vas deferens, pour que tout sperme traversant le premier obturateur soit arrêté par le second (141). Dans les essais vétérinaires, l'IVD a entraîné l'absence de sperme dans l'éjaculat (282) et après le retrait des dispositifs, tous les primates ont à nouveau produit des éjaculations de sperme normales (283).

La pose et le retrait de l'IVD n'exigent aucune formation chirurgicale spéciale : il s'agit de la prestation d'un choix contraceptif lorsqu'une vasectomie sans scalpel peut être fournie. Les essais vétérinaires indiquent que l'implantation et le retrait peuvent être réalisés en 20 minutes chacun (282, 283).

Chez les 30 hommes d'une étude pilote, l'IVD a sensiblement réduit la numération de sperme de l'éjaculat, chez tous les participants. 27 hommes n'avaient soit aucun sperme ou un sperme immobilisé (281). Shepherd Medical, la société détentrice des droits de l'IVD, demandera l'approbation de l'US FDA en 2005 pour commencer un essai clinique de phase II qui suivra 90 Américains, pendant 18 mois. L'étude évaluera l'innocuité de l'IVD, son aptitude à bloquer le vas deferens et son efficacité contraceptive d'ensemble (236).

La combinaison de progestatif et de testostérone semble réduire, sans toutefois les éliminer, les effets secondaires de la testostérone (7, 9, 31, 157). Les effets secondaires de la testostérone seule comprennent des douleurs au site de l'injection, l'acné, la prise de poids et la suppression de la lipoprotéine de haute densité (HDL), le type de cholestérol sain associé à la régression du risque d'athérosclérose (durcissement des artères). Le HDL revient à un niveau normal après la cessation de l'utilisation de testostérone (160, 277). Des études de longue durée sont nécessaires pour évaluer l'ensemble des effets secondaires des formules combinées (172).

Efficacité : l'efficacité contraceptive de toute formulation hormonale masculine est, bien sûr, tributaire de la qualité de sa suppression de la production de sperme. Les chercheurs s'efforcent de mettre au point une formulation combinée qui réduira les numérations de sperme en dessous d'un million par millilitre d'éjaculat, une concentration qui produirait une efficacité de 1,4 grossesses par an, pour les partenaires, de 100 hommes utilisateurs de ce contraceptif (113, 276).

Plusieurs combinaisons de progestatifs et de testostérone ont permis de produire soit des numérations basses de sperme ou l'absence de sperme, chez près de 100 % des participants de l'étude, lors d'essais cliniques de petite envergure. Tous les progestatifs testés semblent prometteurs pour la suppression de la production de sperme et aucun progestatif ne semble supérieur aux autres (89, 257). Des essais cliniques de grande envergure, où les sujets seront traités pendant des périodes de plus longue durée, sont prévus (159).

Acceptabilité

Les progrès réalisés dans la contraception hormonale masculine ont accusé un certain retard par rapport aux progrès de la contraception hormonale féminine (204). L'une des raisons étant que la contraception était considérée comme relevant de la responsabilité des femmes. En outre, les chercheurs sont prudents quant aux effets potentiels de l'utilisation d'hormones sur le bien-être affectif et sexuel des hommes (98, 197).

Dans le développement des contraceptifs féminins, les effets secondaires peuvent sembler mineurs par rapport aux avantages de santé importants d'une grossesse et de la procréation non prévue et évitées. Par comparaison, lorsqu'on développe des méthodes contraceptives pour des hommes sains, qui ne sont pas confrontés aux risques des grossesses et de l'accouchement, les incidences des effets secondaires peuvent sembler relativement importantes (123, 197).

Toutefois, selon les études, de nombreux hommes sont disposés à accepter les effets secondaires et de santé de l'utilisation de contraceptifs (102, 195, 196, 259). Nombreux sont les hommes et les femmes, dans les sondages, les groupes de réflexion et les entretiens, qui déclarent souhaiter partager la responsabilité de la contraception. Selon les études concernant l'acceptabilité potentielle de la contraception hormonale masculine, les femmes feraient confiance à leurs partenaires et à l'utilisation fiable, par ces derniers, d'une méthode contraceptive (88). ❖❖

Bibliographie

Les documents marqués d'un astérisque (*) ont été particulièrement utiles dans la préparation du présent numéro de **Population Reports**.

1. ACCESS WORKING GROUP OF THE MICROBICIDE INITIATIVE. Preparing for microbicide access and use. New York, Rockefeller Foundation Microbicide Initiative, 2002. 38 p. (Available: <http://www.rockfound.org/Documents/488/rep6_preparing.pdf>)
- *2. AFFANDI, B. Long-acting progestogens. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology* 16(2): 169-179. Apr. 2002.
3. AFFANDI, B., KORVER, T., GEURTS, T.B., and COELINGH BENNINK, H.J. A pilot efficacy study with a single-rod contraceptive implant (Implanon) in 200 Indonesian women treated for < or = 4 years. *Contraception* 59(3): 167-174. Mar. 1999.
4. AGOESTINA, T. and KUSUMA, I. Clinical evaluation of quinacrine pellets for chemical female sterilization. *Advances in Contraception* 8(2): 141-151. Jun. 1992.
5. ALEXANDER, N.J. (Organon Pharmaceuticals USA, Inc.) [Availability of NuvaRing in developing countries] Personal communication, Nov. 4, 2004.
6. AMORY, J.K. and BREMNER, W. Endocrine regulation of testicular function in men: Implications for contraceptive development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 182(2): 175-179. Sep. 2001.
7. ANAWALT, B.D., BEBB, R.A., BREMNER, W.J., and MATSUMOTO, A.M. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *Journal of Andrology* 20(3): 407-414. May-Jun. 1999.
8. ANDERSON, F.D. and HAIT, H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 68(2): 89-96. Aug. 2003.
- *9. ANDERSON, R.A. and BAIRD, D.T. Male contraception. *Endocrine Reviews* 23(6): 735-762. Dec. 2002.
10. ANDERSON, R.A., KINNIBURGH, D., and BAIRD, D.T. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(8): 3640-3649. Aug. 2002.
11. ANDERSSON, K., ODLIND, V., and RYBO, G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 49(1): 56-72. Jan. 1994.
12. ANDRADE, A.T., SOUZA, J.P., ANDRADE, G.N., ROWE, P.J., and WILDEMEERSCH, D. Assessment of menstrual blood loss in Brazilian users of the frameless copper-releasing IUD with copper surface area of 330 mm² and the frameless levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 70(2): 173-177. Aug. 2004.
13. APTER, D., BORSOS, A., BAUMGARTNER, W., MELIS, G.B., VEXIAU-ROBERT, D., COLLIGS-HAKERT, A., PALMER, M., and KELLY, S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 8(1): 37-51. Mar. 2003.
14. ARCHER, D.F., BIGRIGG, A., SMALLWOOD, G.H., SHANGOLD, G.A., CREASY, G.W., and FISHER, A.C. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S27-31. Feb. 2002.
- *15. ARÉVALO, M., JENNINGS, V., NIKULA, M., and SINAI, I. Efficacy of the new TwoDay Method of family planning. *Fertility and Sterility* 82(4): 885-892. Oct. 2004.
- *16. ARÉVALO, M., JENNINGS, V., and SINAI, I. Efficacy of a new method of family planning: The Standard Days Method. *Contraception* 65(5): 333-338. May 2002.
17. ARKIN, M.M. Products liability and the threat to contraception. *Civil Justice Memo*, No. 36, Feb. 1999.
18. ARSHAT, H., ANG ENG, S., and KWA SIEW, K. Nonsurgical female sterilization with quinacrine pellets: Malaysian experience. *Malaysian Journal of Reproductive Health* 5(2): 61-69. Dec. 1987.
19. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Frequently asked questions about the contraceptive patch. *Health and Sexuality Magazine*, Jan. 2, 2002.
20. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Other Hormonal Methods for Reducing Menstruation. *Clinical Proceedings*, Sep. 2004. p. 13.
21. ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROFESSIONALS (ARHP). Transcervical methods in the US pipeline. *Clinical Proceedings*, May 7, 2002. p. 15.
- *22. AUDET, M.C., MOREAU, M., KOLTUN, W.D., WALDBAUM, A.S., SHANGOLD, G., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 285(18): 2347-2354. May 9, 2001.
23. AUSTIN, G. (Program for Appropriate Technology in Health (PATH)) [PATH Woman's Condom] Personal communication, Jan. 4, 2005. (Available: <http://apha.confex.com/apha/132am/techprogram/paper_76029.htm>)
24. AUSTIN, G., COFFEY, P., COHEN, J., KILBOURNE-BROOK, M., SEAMANS, Y., and PATH WOMAN'S CONDOM TEAM. Evaluating the PATH Woman's Condom. Presented at the APHA 132nd Annual Meeting, Washington DC, Nov. 6-10, 2004.
25. AUSTIN, G., COFFEY, P., COHEN, J., KILBOURNE-BROOK, M., SEAMANS, Y., and PATH WOMAN'S CONDOM TEAM. Including users to develop a refined female condom. Presented at the APHA 132nd Annual Meeting, Washington DC, Nov. 6-10, 2004.
26. BAHAMONDES, L., MARCHI, N.M., NAKAGAWA, H.M., DE MELO, M.L., CRISTOFOLETTI MDE, L., PELLINI, E., SCOZZAFAVE, R.H., and PETTA, C. Self-administration with Uniject of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. *Contraception* 56(5): 301-304. Nov. 1997.
27. BALDASZTI, E., WIMMER-PUCHINGER, B., and LOSCHKE, K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): A 3-year follow-up study. *Contraception* 67(2): 87-91. Feb. 2003.
28. BALLAGH, S.A. Vaginal ring hormone delivery systems in contraception and menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 44(1): 106-113. Mar. 2001
29. BALLAGH, S.A., MISHELL, D.R., JR., JACKANICZ, T.M., LACARRA, M., and EGGENA, P. Dose-finding study of a contraceptive ring releasing norethindrone acetate/ethinyl estradiol. *Contraception* 50(6): 535-549. Dec. 1994.
30. BARBOSA, I., COUTINHO, E., HIRSCH, C., LADIPO, O., OLSSON, S.E., and ULMSTEN, U. Effects of a single contraceptive Silastic implant containing norgestrel acetate on ovarian function and cervical mucus production during 2 years. *Fertility and Sterility* 65(4): 724-729. Apr. 1996.
31. BEBB, R.A., ANAWALT, B.D., CHRISTENSEN, R.B., PAULSEN, C.A., BREMNER, W.J., and MATSUMOTO, A.M. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: A promising male contraceptive approach. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81(2): 757-762. Feb. 1996.
32. BENAGIANO, G. Non-surgical female sterilization with quinacrine: An update. *Contraception* 63(5): 239-245. May 2001.
33. BENAGIANO, G. and PRIMERO, F.M. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Annals of the New York Academy of Sciences* 997: 163-173. Nov. 2003.
34. BERER, M. Quinacrine family-planning method [letter; comment]. *Lancet* 343(8910): 1426.
35. BERGER, L. After long hiatus, new contraceptives emerge. *New York Times*. (New York), Dec. 10, 2002. p. F5.
36. BHATT, R. and WASZAK, C.S. Four-year follow-up of insertion of quinacrine hydrochloride pellets as a means of nonsurgical female sterilization. *Fertility and Sterility* 44(3): 303-306. Sep. 1985.
37. BIGELOW, J.L., DUNSON, D.B., STANFORD, J.B., ECOCHARD, R., GNOTH, C., and COLOMBO, B. Mucus observations in the fertile window: A better predictor of conception than timing of intercourse. *Human Reproduction* 19(4): 889-892. Apr. 2004.
38. BJARNADOTTIR, R.L., TUUPURAINEN, M., and KILLICK, S.R. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 186(3): 389-395. Mar. 2002.
39. BRACHE, V., ALVAREZ-SANCHEZ, F., FAUNDES, A., JACKANICZ, T., MISHELL, D.R., JR., and LAHTEENMAKI, P. Progestin-only contraceptive rings. *Steroids* 65(10-11): 687-691. Oct.-Nov. 2000.
- *40. BRACHE, V., FAUNDES, A., ALVAREZ, F., and COCHON, L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: Data from clinical trials. *Contraception* 65(1): 63-74. Jan. 2002.
41. BRACHE, V., MISHELL, D.R., LAHTEENMAKI, P., ALVAREZ, F., ELOMAA, K., JACKANICZ, T., and FAUNDES, A. Ovarian function during use of vaginal rings delivering three different doses of Nestorone. *Contraception* 63(5): 257-261. May 2001.
42. BROCKMEYER, A., KISHEN, M., and WEBB, A. New GyneFix introducer. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 30(1): 65. Jan. 2004.
43. BUCHTER, D., VON ECKARDSTEIN, S., VON ECKARDSTEIN, A., KAMISCHKE, A., SIMONI, M., BEHRE, H.M., and NIESCHLAG, E. Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(4): 1244-1249. Apr. 1999.
44. BURKMAN, R.T. The transdermal contraceptive patch: A new approach to hormonal contraception. *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 47(2): 69-76. Mar.-Apr. 2002.
45. CALLAHAN, M., MAUCK, C., TAYLOR, D., FREZIERES, R., WALSH, T., and MARTENS, M. Comparative evaluation of three Tactylon[®] condoms and a latex condom during vaginal intercourse: Breakage and slippage. *Contraception* 61(3): 205-215. Mar. 2000.
46. CARTER, E. (Family Health International) [Synthetic condoms] Personal communication, Jan. 24, 2005.
47. CHAKI, S.P., DAS, H.C., and MISRO, M.M. A short-term evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravaginal contraceptive RISUG. *Contraception* 67(1): 73-78. Jan. 2003.
48. CHAUDHURY, K., BHATTACHARYA, A.K., and GUHA, S.K. Studies on the membrane integrity of human sperm treated with a new injectable male contraceptive. *Human Reproduction* 19(8): 1826-1830. Aug. 2004.
49. CHENG TOH, Y., JAIN, J., RAHNNY, M.H., BODE, F.R., and ROSS, D. Suppression of ovulation by a new subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate (104 mg/0.65 ml) contraceptive formulation in Asian women. *Clinical Therapeutics* 26(11): 1845-1854. Nov. 2004.
50. CLARKE, A.K. and MILLER, S.J. The debate regarding continuous use of oral contraceptives. *Annals of Pharmacotherapy* 35(11): 1480-1484. Nov. 2001.
51. COLLABORATIVE STUDY GROUP ON THE DESOGESTREL-CONTAINING PROGESTOGEN-ONLY PILL. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 3(4): 169-178. Dec. 1998.
52. CONCEPTUS. Physician clinical data for Essure. <http://www.essure.com/hcp/hcp_clinical_data.aspx> Conceptus, Accessed Nov. 19, 2003.
53. CONTRACEPTION REPORT. Modern IUDs: Part II. *Contraception Report*, Vol. 9 No. 5, Nov. 1998. (Available: <http://www.contraceptiononline.org/contrareport/pdfs/09_05.pdf>)
54. COOK, L., NANDA, K., and TAYLOR, D. Randomized crossover trial comparing the eZon plastic condom and a latex condom. *Contraception* 63(1): 25-31. Jan. 2001.
55. COOPER, J.M., CARIGNAN, C.S., CHER, D., and KERIN, J.F. Microinsert noninvasive hysteroscopic sterilization. *Obstetrics and Gynecology* 102(1): 59-67. Jul. 2003.
56. COUTINHO, E.M., ATHAYDE, C., DANTAS, C., HIRSCH, C., and BARBOSA, I. Use of a single implant of elcometrine (ST-1435), a nonorally active progestin, as a long acting contraceptive for postpartum nursing women. *Contraception* 59(2): 115-122. Feb. 1999.
57. COUTINHO, E.M., DE SOUZA, J.C., ATHAYDE, C., BARBOSA, I.C., ALVAREZ, F., BRACHE, V., GU, Z.P., EMUVEYAN, E.E., ADEKUNLE, A.O., DEVOTO, L., SHAABAN, M.M., SALEM, H.T., AFFANDI, B., DE ACOSTA, O.M., MATI, J., and LADIPO, O.A. Multicenter clinical trial on the efficacy and acceptability of a single contraceptive implant of norgestrel acetate, Uniplant. *Contraception* 53(2): 121-125. Feb. 1996.
58. COUTINHO, E.M. and SEGAL, S.J. Is menstruation obsolete? New York, Oxford University Press, 1999. 190 p.
59. COUTINHO, E.M., SPINOLA, P., TOMAZ, G., MORAIS, K., NASSAR DE SOUZA, R., SABINO PINHO NETO, J., DE BARROS LEAL, W., BOMFIM HIPOLITO, S., and D'AUREA ABRANCHES, A. Efficacy, acceptability, and clinical effects of a low-dose injectable contraceptive combination of dihydroxyprogesterone acetophenide and estradiol enanthate. *Contraception* 61(4): 277-280. Apr. 2000.
60. COX, C.A. FDA approves Barr's SEASONALE[®], an extended-cycle oral contraceptive. *Sept. 2003*.
61. CRAVIOTO, M.D.C., ALVARADO, G., CANTO-DE-CETINA, T., BASSOL, S., OROPEZA, G., SANTOS-YUNG, R., VALENCIA, J., PALMA, Y., FUJIZWARA, J.L., NAVARRETE, T., GARZA-FLORES, J., and PEREZ-PALACIOS, G. A multicenter comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of the contraceptive subdermal implants Norplant and Norplant-II. *Contraception* 55(6): 359-367. Jun. 1997.
- *62. CROXATTO, H.B. Progestin implants. *Steroids* 65(10-11): 681-685. Oct.-Nov. 2000.
63. DAVIES, G.C., FENG, L.X., and NEWTON, J.R. The effects of a combined contraceptive vaginal ring releasing ethinylestradiol and 3-ketodesogestrel on vaginal flora. *Contraception* 45(5): 511-518. May 1992.
64. DENNIS, J. and HAMPTON, N. IUDs: Which device? *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 28(2): 61-68. Apr. 2002.
65. DESENA, F. (Organon) [Implanon approval] Personal communication, Jun. 3, 2004.
66. DEVOTO, L., KOHEN, P., BARNHART, K., ALBA, F., POMMER, R., RETAMALES, I., and COUTINHO, E. Hormonal profile, endometrial histology and ovarian ultrasound assessment during 1 year of norgestrel acetate implant (Uniplant). *Human Reproduction* 12(4): 708-713. Apr. 1997.
67. DIAZ, S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception* 65(1): 39-46. Jan. 2002.
68. DIAZ, S., SCHAAPPACASSE, V., PAVEZ, M., ZEPEDA, A., MOO-YOUNG, A.J., BRANDEIS, A., LAHTEENMAKI, P., and CROXATTO, H.B. Clinical trial with Nestorone subdermal contraceptive implants. *Contraception* 51(1): 33-38. Jan. 1995.
- *69. DIEBEN, T.O., ROUMEN, F.J., and APTER, D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstetrics and Gynecology* 100(3): 585-593. Sep. 2002.
70. DORFLINGER, L. (Family Health International) [Contraceptive Development] Personal communication, June 23, 2004.
71. DORFLINGER, L.J. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 65(1): 47-62. Jan. 2002.
72. DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN. Is Cerazette the minipill of choice? *Drug and Therapeutics Bulletin* 41(9): 68-69. Sep. 2003.
73. EASTERN VIRGINIA MEDICAL SCHOOL. Seasonale rights

- bring \$20 million. Sep. 17, 2004. (Available: <<http://www.evms.edu/about/news/features/2004-09-17-seasonale.html>>)
74. EDELMAN, D.A. and VAN OS, W.A. Contraceptive development and testing in the United States of America. *International Journal of Fertility* 35(4): 206-210. Jul.-Aug. 1990.
75. EL KADY, A.A., NAGIB, H.S., and KESSEL, E. Efficacy and safety of repeated transcervical quinacrine pellet insertions for female sterilization. *Fertility and Sterility* 59(2): 301-304. 1993.
76. EL NAHAL, N., HASSAN, E.O., and EL HOUSSINIE, M. Acceptability of once-a-month injectable contraceptives Cyclofem and Mesigyna: Focus group discussion. *Contraception* 59(6): 369-375. Jun. 1999.
77. EL SAHWI, S., KAMEL, M., HAIBA, N., and OSMAN, M. Hysteroscopic and hysterosalpingographic study after intrauterine insertion of quinacrine pellets for non-surgical sterilization. *Advances in Contraceptive Delivery Systems* 8(1-2): 151-159. 1992.
78. FACULTY OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE. CLINICAL EFFECTIVENESS UNIT. Desogestrel-only pill (Cerazette). *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 29(3): 162-164. Jul. 2003.
79. FAMILY HEALTH INTERNATIONAL (FHI). The Female Condom: From research to the marketplace. Arlington, VA, AIDSCAP Women's Initiative, FHI, 1997. 43 p.
80. FATHALLA, M.F. Contraception-21. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 67(2): S5-S12. Dec. 1, 1999.
81. FISHEL, J. Contraceptive technologies: How much choice do we really have? Mar-Apr. 1997. (ZPG REPORTER) 2 p.
- *82. FRENCH, R., VAN VLIET, H., COWAN, F., MANSOUR, D., MORRIS, S., HUGHES, D., ROBINSON, A., PROCTOR, T., SUMMERBELL, C., LOGAN, S., HELMERHORST, F., and GUILLEBAUD, J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUS) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD001776. 2004.
83. GAFFIELD, M.L. Systematic review of the evidence for improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. [Unpublished]. 2004.
- *84. GALLO, M.F., GRIMES, D.A., and SCHULZ, K.F. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD003550. Nov. 2003.
85. GAO, E., LIN, C., GUI, Y., LI, L., and HE, C. Inhibitory effects of sino-implant plus testosterone undecanoate (TU) on spermatogenesis in Chinese men. *Reproduction and Contraception* 10(2): 98-105. 1999.
86. GARZA-FLORES, J., MORAKS DEL OLMO, A., FUZIVARA, J.L., FIGUEROA, J.G., ALONSO, A., MONROY, J., PEREZ, M., URBINA-FUENTES, M., GUEVARA, S.J., CEDEÑO, E., BARRIOS, R., FERMAN, J.J., MEDINA, L.M., VELAZQUEZ, E., and PEREZ-PALACIOS, G. Introduction of Cyclofem once-a-month injectable contraceptive in Mexico. *Contraception* 58(1): 7-12. Jul. 1998.
87. GLASIER, A. Implantable contraceptives for women: Effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 65(1): 29-37. Jan. 2002.
88. GLASIER, A.F., ANAKWE, R., EVERINGTON, D., MARTIN, C.V., VAN DER SPUIJ, Z., CHENG, L., HO, P.C., and ANDERSON, R.A. Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction* 15(3): 646-649. 2000.
- *89. GRIMES, D., GALLO, M., GRIGORIEVA, V., NANDA, K., and SCHULZ, K. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD004316. 2004.
- *90. GU, Y.Q., WANG, X.H., XU, D., PENG, L., CHENG, L.F., HUANG, M.K., HUANG, Z.J., and ZHANG, G.Y. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(2): 562-568. Feb. 2003.
91. GUHA, S.K. (Indian Institute of Technology) [Risug] Personal communication, July 11, 2004.
92. GUHA, S.K., SINGH, G., ANAND, S., ANSARI, S., KUMAR, S., and KOUL, V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. *Contraception* 48(4): 367-375. Oct. 1993.
93. GUHA, S.K., SINGH, G., ANSARI, S., KUMAR, S., SRIVASTAVA, A., KOUL, V., DAS, H.C., MALHOTRA, R.L., and DAS, S.K. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception* 56(4): 245-250. Oct. 1997.
94. GUHA, S.K., SINGH, G., SRIVASTAVA, A., DAS, H.C., BHARDWAJ, J.C., MATHUR, V., KOUL, J.C., MALHOTRA, R.L., and DAS, S.K. Two-year clinical efficacy trial with dose variations of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception* 58: 165-174. Sep. 1998.
- *95. HALL, P.E. The introduction of Cyclofem into national family planning programmes: Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico, Thailand and Tunisia. Task Force on Research on Introduction and Transfer of Technologies for Fertility Regulation, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Contraception* 49(5): 489-507. May 1994.
96. HALL, P.E. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem/Cyclo-Provera. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 62(Suppl 1): S43-S56. Aug. 1998.
97. HAMMETT, T.M., MASON, T.H., JOANIS, C.L., FOSTER, S.E., HARMON, P., ROBLES, R.R., FINLINDSON, H.A., FEUDO, R., VINING-BETHEA, S., JETER, G., MAYER, K.H., DOHERTY-IDDINGS, P., and SEAGE, G.R., 3rd. Acceptability of formulations and application methods for vaginal microbicides among drug-involved women: Results of product trials in three cities. *Sexually Transmitted Diseases* 27(2): 119-126. Feb. 2000.
98. HANDELSMAN, D.J. Hormonal male contraception: Lessons from the East when the Western market fails. [Editorial]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(2): 559-561. Feb. 2003.
99. HATCHER, R.A., TRUSSELL, J., STEWART, F., NELSON, A., CATES, W., GUEST, F., and KOWAL, D. *Contraceptive Technology: Eighteenth revised edition*. New York, Ardent Media, Inc., 2004.
100. HEDON, B., HELMERHOST, F., CRONJE, H., SHANG-OLD, G., FISHER, A., and CREASY, G. Comparison of efficacy, cycle control, compliance, and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 70 (Suppl 1): 78. 2000.
101. HEGER-MAHN, D., WARLIMONT, C., FAUSTMANN, T., GERLINGER, C., and KLIPPING, C. Combined ethinyl-estradiol/gestodene contraceptive patch: Two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 9(3). Sep. 2004.
102. HEINEMANN, K., SAAD, F., WIESEMES, M., WHITE, S., and HEINEMANN, L. Attitudes toward male fertility control: Results of a multinational survey on four continents. *Human Reproduction* 20(2): 549-556. Jan. 2005.
103. HEINEMANN, L.A. and DINGER, J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Safety* 27(13): 1001-1018. 2004.
104. HIDALGO, M., BAHAMONDES, L., PERROTTI, M., DIAZ, J., DANTAS-MONTEIRO, C., and PETTA, C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 65(2): 129-132. Feb. 2002.
105. HIEU, D.T., TAN, T.T., TAN, D.N., NGUYET, P.T., THAN, P., and VINH, D.Q. 31,781 cases of non-surgical female sterilisation with quinacrine pellets in Vietnam. *Lancet* 342(8865): 213-217. Jul. 24, 1993.
106. HOLOPAINEN, J. (Schering Oy) [IADELLE ®] Personal communication, Jan. 11, 2005.
107. HOLT, V.L., CUSHING-HAUGEN, K.L., and DALING, J.R. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstetrics and Gynecology* 99(5 Pt 1): 820-827. May 2002.
108. HUBER, J., FOIDART, J.M., WUTTKE, W., MERKI-FELD, G.S., THE, H.S., GERLINGER, C., SCHELLSCHMIDT, I., and HEITHECKER, R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 5(1): 25-34. Mar. 2000.
109. HUME, K. Fertility awareness in the 1990s: The Billings Ovulation Method of natural family planning, its scientific basis, practical application and effectiveness. *Advances in Contraception* 7(2-3): 301-311. Jun.-Sep. 1991.
110. HURSKAINEN, R. and PAAVONEN, J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 16(6): 487-490. Dec. 2004.
- *111. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Contraceptive research and development: Looking to the future. Harrison, P.F. and Rosenfield, A., eds. Washington, DC, National Academy Press, 1996.
- *112. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). New frontiers in contraceptive research: A blueprint for action. Nass, S.J. and Strauss, J.F., eds. Institute of Medicine (IOM), Jan. 21, 2004. 248 p.
113. INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY. Sixth summit meeting consensus: Recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. *International Journal of Andrology* 25(6): 375. Jul. 2002.
114. INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION. Directory of hormonal contraceptives. <<http://contraceptive.ipppf.org/rlyna245m2vhrjfdj304v45/Default.aspx>> International Planned Parenthood Federation, Accessed Oct. 30, 2003.
115. JAIN, J., DUTTON, C., NICOSIA, A., WAJSZCZUK, C., BODE, F.R., and MISHLE, D.R., JR. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 70(1): 11-18. Jul. 2004.
116. JAIN, J., JAKIMIUK, A.J., BODE, F.R., ROSS, D., and KAUNITZ, A.M. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 70(4): 269-275. Oct. 2004.
117. JAKIMIUK, A. A new highly effective subcutaneous contraceptive injection. Presented at the 7th European Society of Contraception Congress, Genova, Italy, Department of Surgical Gynecology, University School of Medicine, Lublin, Poland. Apr. 10, 2002.
118. JASIS, M. (Centro Mujeres) [Injectable supply in Latin America] Personal communication, Sep. 7, 2004.
119. JOHANSSON, E.D. and SITRUK-WARE, R. New delivery systems in contraception: Vaginal rings. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 190(Suppl 4): S54-S59. Apr. 2004.
120. JOHNSON, L., BARNARD, J.J., RODRIGUEZ, L., SMITH, E.C., SWERDLOFF, R.S., WANG, X.H., and WANG, C. Ethnic differences in testicular structure and spermatogenic potential may predispose testes of Asian men to a heightened sensitivity to steroidal contraceptives. *Journal of Andrology* 19(3): 348-357. May-Jun. 1998.
121. JOHRI, L. and LUNDGREN, R. Introduction of the standard days method into CARE India's community-based reproductive health programs. [Final report for the Institute for Reproductive Health (IRH)]. Washington, DC, IRH, 2003.
122. KAMISCHKE, A., HEUERMANN, T., KRUGER, K., VON ECKARDSTEIN, S., SCHELLSCHMIDT, I., RUBIG, A., and NIESCHLAG, E. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(2): 530-539. Feb. 2002.
123. KAMMEN, J.V. and OUDSHOORN, N. Gender and risk assessment in contraceptive technologies. *Sociology of Health and Illness* 24(4): 436-461. Jul. 1, 2002.
124. KAUNITZ, A.M. Menstruation: Choosing whether...and when. *Contraception* 62(6): 277-284. Dec. 2000.
125. KAUNITZ, A.M., GARCEAU, R.J., and CROMIE, M.A. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). Lunelle Study Group. *Contraception* 60(4): 179-187. Oct. 1999.
126. KERIN, J.F., CARIGNAN, C.S., and CHER, D. The safety and effectiveness of a new hysteroscopic method for permanent birth control: Results of the first Essure pbc clinical study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 41(4): 364-370. Nov. 2001.
- *127. KERIN, J.F., COOPER, J.M., PRICE, T., HERENDAEL, B.J., CAYUELA-FONT, E., CHER, D., and CARIGNAN, C.S. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: Results of a multicentre Phase II study. *Human Reproduction* 18(6): 1223-1230. Jun. 2003.
128. KESSEL, E. 100,000 quinacrine sterilizations. *Advances in Contraception* 12(2): 69-76. Jun. 1996.
129. KESSEL, E. Quinacrine sterilization: An assessment of risks for ectopic pregnancy, birth defects and cancer. *Advances in Contraception* 14(2): 81-90. Jun. 1998.
130. KINNIBURGH, D., ZHU, H., CHENG, L., KICMAN, A.T., BAIRD, D.T., and ANDERSON, R.A. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Human Reproduction* 17(6): 1490-1501. Jun. 2002.
131. KIRIWAT, O., PATANAYINDEE, A., KOETSAWANG, S., KORVER, T., and BENNING, H.J. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 3(2): 85-91. Jun. 1998.
132. KORVER, T., KLIPPING, C., HEGER-MAHN, D., DUIJKERS, I., VAN OSTA, G., and DIEBEN, T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 71(1): 8-13. Jan. 2005.
133. KOUL, V., SRIVASTAV, A., and GUHA, S.K. Reversibility with sodium bicarbonate of styrene maleic anhydride, an intravascular injectable contraceptive, in male rats. *Contraception* 58(4): 227-231. Oct. 1998.
134. KURUNMAKI, H., TOIVONEN, J., LAHTENMAKI, P., and LUUKKAINEN, T. Contraception with subdermal ST-1435 capsules: Side-effects, endocrine profiles and liver function related to different lengths of capsules. *Contraception* 31(3): 305-318. Mar. 1985.
135. LANDE, R.E. New era for injectables. *Population Reports*, Series K, No. 5. Baltimore, Johns Hopkins School of Public Health, Population Information Program, Aug. 1995. 32 p. (Available: <<http://www.infoforhealth.org/pr/k5sedsum.shtml>>)
136. LAURIKKA-ROUTTI, M., HAUKKAMAA, M., and HEIKINHEIMO, O. A contraceptive vaginal ring releasing ethinyl estradiol and the progestin ST-1435: Bleeding control, serum steroid concentrations, serum lipids and serum chemistry. *Contraception* 42(1): 111-120. Jul. 1990.
137. LEEPER, M.A. (The Female Health Company) [FC2 female condom] Personal communication, Jan. 5, 2005.
138. LEVIS, H. (Organon) [Cerazette and US FDA approval] Personal communication, Jan. 21, 2004.
139. LIPPES, J. (School of Medicine, State University of New York at Buffalo) [Quinacrine trials] Personal communication, May 28, 2004.
140. LIPPES, J., BRAR, M., GERBRACHT, K., NEFF, P., and KOKKINAKIS, S. An FDA phase I clinical trial of quinacrine sterilization (QS). *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 83(Suppl 2): S45-49. Oct. 2003.
141. LISSNER, E. Frontiers in nonhormonal male contraception: A call for research. *Male Contraception Information Project*, Mar. 8, 1994. (Available: <<http://www.gumption.org/mcipp/paper.html>>)
142. LISSNER, E. (Male Contraception Information Project) [RISUG and IVD] Personal communication, Jan. 6, 2005.
143. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., and MISHRA, P.K. Ultrastructural changes in the spermatozoa of langur monkeys *Presbytis entellus entellus* after vas occlusion with styrene maleic anhydride. *Contraception* 57(2): 125-132. Feb. 1998.
144. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., and MISHRA, P.K. Repeated vas occlusion and non-invasive reversal with styrene maleic anhydride for male contraception in langur monkeys. *International Journal of Andrology* 23(1): 36-42. Feb. 2000.

145. LOHIYA, N.K., MANIVANNAN, B., MISHRA, P.K., PATHAK, N., and BALASUBRAMANIAN, S.P. Intravascular reversal with styrene maleic anhydride and its noninvasive reversal in langur monkeys (*Presbytis entellus*). *Contraception* 58(2): 119-128. Aug. 1998.
146. LUBIS, F., FAJANS, P., and SIMMONS, R. Maintaining technical quality of care in the introduction of Cyclofem in a national family planning program: Findings from Indonesia. *Contraception* 49(5): 527-541. May 1994.
147. LUUKKAINEN, T., ALLONEN, H., HAUKKAMAA, M., HOLMA, P., PYORALA, T., TERHO, J., TOIVONEN, J., BATAR, I., LAMPE, L., ANDERSSON, K., ET AL. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 36(2): 169-179. Aug. 1987.
148. MAKARAINEN, L., VAN BEEK, A., TUOMIVAARA, L., ASPLUND, B., and COELINGH BENNINK, H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility* 69(4): 714-721. Apr. 1998.
149. MANSOUR, D. Experiences with Yasmin: The acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well-being. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 7(Suppl 3) 35-41; discussion 42-43. Dec. 2002.
150. MASCARENHAS, L. Insertion and removal of Implanon. *Contraception* 58(6 Suppl): 79S-83S. Dec. 1998.
151. MASSAI, M.R., DIAZ, S., QUINTEROS, E., REYES, M.V., HERREROS, C., ZEPEDA, A., CROXATTO, H.B., and MOO-YOUNG, A.J. Contraceptive efficacy and clinical performance of Nestorone implants in postpartum women. *Contraception* 64(6): 369-376. Dec. 2001.
- *152. MASSAI, R., DIAZ, S., JACKANICZ, T., and CROXATTO, H.B. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 65(10-11): 703-707. Oct.-Nov. 2000.
153. MASSAI, R., MIRANDA, P., VALDES, P., LAVIN, P., ZEPEDA, A., CASADO, M.E., SILVA, M.A., FETIS, G., BRAVO, C., CHANDIA, O., PERALTA, O., CROXATTO, H.B., and DIAZ, S. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception* 60(1): 9-14. Jul. 1999.
154. MASTERS, T. and EVERETT, S. Intrauterine and barrier contraception (a practical review of recent developments). *Current Obstetrics and Gynaecology* 15(1): 31-37. Feb. 2005.
155. MELDRUM, J. Caution on female latex condom, may need further work for HIV prevention. *Dec. 17, 2002*. (Available: <<http://www.aidsmap.com/news/newsdisplay2.asp?newsid=1808>>)
156. MERIGGIOLA, M.C. and BREMNER, W.J. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *Journal of Andrology* 18(3): 240-244. May-Jun. 1997.
157. MERIGGIOLA, M.C., BREMNER, W.J., PAULSEN, C.A., VALDISERRI, A., INCORVAIA, L., MOTTA, R., PAVANI, A., CAPELLI, M., and FLAMIGNI, C. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81(8): 3018-3023. Aug. 1996.
158. MERIGGIOLA, M.C., COSTANTINO, A., CERPOLINI, S., BREMNER, W.J., HUEBLER, D., MORSELLI-LABATE, A.M., KIRSCH, B., BERTACCINI, A., PELUSI, C., and PELUSI, G. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(12): 5818-5826. Dec. 2003.
159. MERIGGIOLA, M.C., FARLEY, T.M., and MBIZVO, M.T. A review of androgen-progestin regimens for male contraception. *Journal of Andrology* 24(4): 466-483. Jul.-Aug. 2003.
160. MERIGGIOLA, M.C., MARCOVINA, S., PAULSEN, C.A., and BREMNER, W.J. Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *International Journal of Andrology* 18(5): 237-242. Oct. 1995.
161. MIKOLAJCZYK, R.T., STANFORD, J.B., and RAUCH-FUSS, M. Factors influencing the choice to use modern natural family planning. *Contraception* 67(4): 253-258. Apr. 2003.
- *162. MILLER, L. and HUGHES, J.P. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology* 101(4): 653-661. Apr. 2003.
163. MILLER, L. and NOTTER, K.M. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: Randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 98(5 Pt 1): 771-778. Nov. 2001.
164. MISHELL, D.R., JR. Vaginal contraceptive rings. *Annals of Medicine* 25(2): 191-197. Apr. 1993.
165. MONROY, M., LUNDGREN, R. Strategies for integrating the standard days method into community programs to expand choice in El Salvador. [Final Technical Report prepared for the Institute for Reproductive Health (IRH)]. Washington, DC, IRH, 2003. 39 p.
166. MULDER, T.M. and DIEBEN, T.O. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertility and Sterility* 75(5): 865-870. May 2001.
167. MULDER, T.M., DIEBEN, T.O., and BENNINK, H.J. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Human Reproduction* 17(10): 2594-2599. Oct. 2002.
168. NARDIN, J.M., KULIER, R., and BOULVAIN, M. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD003034. 2003.
169. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. An introduction to clinical trials. <www.clinicaltrials.gov> National Institutes of Health, Accessed Apr. 14, 2004.
170. NEWTON, J.R., D'ARCANGUES, C., and HALL, P.E. A review of "once-a-month" combined injectable contraceptives. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 4(Suppl 1): S1-34. 1994.
171. NIESCHLAG, E. Progress for men: Development of male hormonal contraception. *Karger Gazette* 66: 8-9. Apr. 2003. (Available: <<http://www.karger.com/gazette/gazett66.pdf>>)
172. NIESCHLAG, E., ZITZMANN, M., and KAMISCHKE, A. Use of progestins in male contraception. *Steroids* 68(10-13): 965-972. Nov. 2003.
173. NOVÁK, A., DE LA LOGE, C., ABETZ, L., and VAN DER MEULEN, E.A. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: An international study of user acceptability. *Contraception* 67(3): 187-194. Mar. 2003.
174. O'BRIEN, P.A. and MARFLEET, C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD003282. 2001.
175. ODDSSON, K., LEIFELS-FISCHER, B., WIEL-MASSON, D., DE MELO, N.R., BENEDETTO, C., VERHOEVEN, C.H., and DIEBEN, T.O. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with an oral contraceptive containing 30 [micro]g ethinylestradiol and 150 [micro]g levonorgestrel: A randomized trial. *Human Reproduction* 20(2): 557-562. Feb. 2005.
176. ODEBLAD, E. Cervical mucus and their functions. *Journal of the Irish College of Physicians and Surgeons* 26: 27-32. Jan. 1997.
177. OELKERS, W., FOIDART, J.M., DOMBOVICZ, N., WELTER, A., and HEITHECKER, R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80(6): 1816-1821. Jun. 1995.
178. ORGANON. Implanon® (etonogestrel). <<http://www.organon.com/products/contraception/implanon.asp>> Accessed Aug. 26, 2003.
179. ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL. ORTHO EVRA frequently asked questions. <<http://www.orthoevra.com/birth-control-patch/faqs.html>>
180. OSTERBERG, B. (IntellX, Inc.) [VA feminine condom] Personal communication, Dec. 19, 2004.
181. OUDSHOORN, N. Drugs for healthy people: The culture of testing hormonal contraceptives for women and men. *Clio Medica* 66: 123-140. 2002.
182. PARSEY, K.S. and PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 61(2): 105-111. Feb. 2000.
183. PEDRON, N. Menstrual blood loss in IUD users: Comparative study of eleven different IUDs in Mexican women. *Advances in Contraceptive Delivery Systems* 11(3-4): 245-253. 1995.
184. PINE, R.N. and POLLACK, A.E. Putting an ear to the ground: Where now with quinacrine? *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 69(1): 55-65. 2000.
185. POLLACK, A.E. and CARIGNAN, C.S. The use of quinacrine pellets for nonsurgical female sterilisation. *Reproductive Health Matters* (2): 119-122. Nov. 1993.
186. POOL, R., WHITWORTH, J.A., GREEN, G., MBONYE, A.K., HARRISON, S., WILKINSON, J., and HART, G.J. An acceptability study of female-controlled methods of protection against HIV and STDs in south-western Uganda. *International Journal of STD and AIDS* 11(3): 162-167. Mar. 2000.
187. POPULATION COUNCIL. Contraceptive rings provide simple protection. *Population Briefs* 3(2): 4. Jun. 1997.
188. POPULATION COUNCIL. Mirena®-induced drop in menstrual bleeding studied. *Population Briefs* [Newsletter], Vol. 9 No. 1, Feb. 2003. (Available: <[http://www.popcouncil.org/publications/popbriefs/pb9\(1\)_4.html](http://www.popcouncil.org/publications/popbriefs/pb9(1)_4.html)>)
189. POPULATION COUNCIL. The Population Council joins forces with Schering to establish the International Contraceptive Access Foundation. May 4, 2004. (Available: <<http://www.popcouncil.org/mediacenter/newsreleases/ICA.html>>)
190. POTTER, W.D. and DE VILLEMEUR, M. Clinical breakage, slippage and acceptability of a new commercial polyurethane condom: A randomized, controlled study. *Contraception* 68(1): 39-45. Jul. 2003.
191. RAHIMY, M.H. and RYAN, K.K. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): Assessment of return of ovulation after three monthly injections in surgically sterile women. *Contraception* 60(4): 189-200. Oct. 1999.
192. RAMACHANDRA, S.G., RAMESH, V., KRISHNAMURTHY, H.N., KUMAR, N., SUNDARAM, K., HARDY, M.P., and RAO, A.J. Effect of chronic administration of 7alpha-methyl-19-nortestosterone on serum testosterone, number of spermatozoa and fertility in adult male bonnet monkeys (*Macaca radiata*). *Reproduction* 124(2): 301-309. Aug. 2002.
193. REHAN, N., INAYATULLAH, A., and CHAUDHARY, I. Norplant: Reasons for discontinuation and side-effects. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 5(2): 113-118. Jun. 2000.
194. REINBERG, S. Novel transcervical sterilization procedure successful in humans. (Chicago), May 1, 2001. (Available: <<http://www.stadtlander.com/reuters/repro/927241011.html>>)
195. RINGHEIM, K. Male involvement and contraceptive methods for men: Present and future. *Social Change* 26(3-4): 88-99. Sep.-Dec. 1996.
196. RINGHEIM, K. Whither methods for men? Emerging gender issues in contraception. *Reproductive Health Matters* (7): 79-89. May 1996.
197. ROBBINS, A. The effects of hormones on male sexuality. Findings from clinical trials on male contraception. In: Zeidenstein, S. and Moore, K., eds. *Learning about Sexuality: A Practical Beginning*. New York, Population Council, 1996. p. 278-297.
198. ROUMEN, F.J., APTER, D., MULDER, T.M., and DIEBEN, T.O. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reproduction* 16(3): 469-475. Mar. 2001.
199. SANCHEZ, S., ARAYA, C., TIJERO, M., and DIAZ, S. Women's perceptions and experience with the progesterone vaginal ring for contraception during breastfeeding. *Reproductive Health Matters*: 49-57. 1997. (Available: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/beyond_acceptability_users_perspectives_on_contraception_sanchez.en.pdf>)
- *200. SANG, G.W., SHAO, Q.X., GE, R.S., GE, J.L., CHEN, J.K., SONG, S., FANG, K.J., HE, M.L., LUO, S.Y., CHEN, S.F., ET AL. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception* 51(3): 167-183. Mar. 1995.
201. SANGTHAWAN, M. and TANEAPANICHSKUL, S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 microg on premenstrual symptoms. *Contraception* 71(1): 1-7. Jan. 2005.
202. SCHERING AG. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934: For the fiscal year ended December 31, 2002. Schering, Mar. 18, 2003. 200 p. (Available: <http://www.schering.de/html/de/50_media/download/_files/2002/fin_rep/20i/0220f_gesamt.pdf>)
203. SCHERING AG. Male fertility control. <http://www.schering.de/scripts/en/30_rd/areas/andro/fertcontr.php> Accessed Jun. 30, 2004.
204. SCHULMAN, A. Too much to swallow? The Boston Phoenix. (Boston), Apr. 13-20, 2000. (Available: <<http://www.bostonphoenix.com/archive/features/00/04/13/male%5Fpill.html>>)
205. SEGAL, S.J. Liability concerns in contraceptive research and development. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 67(2): S141-S151. Dec. 1, 1999.
206. SHELTON, J.D. New non-surgical sterilization. Jan. 27, 2003. (Contraceptive Pearls) (Available: <<http://www.jhucpp.org/pearls/2003/01-27.shtml>>)
207. SHELTON, J.D. FDA approval of SC Depo-Provera. Jan. 26, 2005. (Contraceptive Pearls) (Available: <<http://www.jhucpp.org/pearls/pearl.php?id=301>>)
208. SHULMAN, L.P. and GOLDZIEHER, J.W. The truth about oral contraceptives and venous thromboembolism. *Journal of Reproductive Medicine* 48(11 Suppl): 930-938. Nov. 2003.
209. SIBAL, B.M., ODILIND, V., MEADOR, M.L., SHANG-OLD, G.A., FISHER, A.C., and CRESAY, G.W. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S19-26. Feb. 2002.
210. SICAT, B.L. Ortho Evra, a new contraceptive patch. *Pharmacotherapy* 23(4): 472-480. Apr. 2003.
211. SILLEM, M., SCHNEIDERREIT, R., HEITHECKER, R., and MUECK, A.O. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 8(3): 162-169. Sep. 2003.
212. SIMMONS, R., HALL, P., DIAZ, J., DIAZ, M., FAJANS, P., and SATIA, J. The strategic approach to contraceptive introduction. *Studies in Family Planning* 28(2): 79-94. Jun. 1997.
213. SINAI, I., JENNINGS, V., and ARÉVALO, M. The importance of screening and monitoring: The Standard Days Method and cycle regularity. *Contraception* 69(3): 201-206. Mar. 2004.
214. SITRUK-WARE, R. (Population Council) [Contraceptive development at the Population Council] Personal communication, Jun. 25, 2004.
- *215. SITRUK-WARE, R., SMALL, M., KUMAR, N., TSONG, Y.Y., SUNDARAM, K., and JACKANICZ, T. Nestorone: Clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* 68(10-13): 907-913. Nov. 2003.
216. SIVIN, I. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Safety* 26(5): 303-335. 2003.
217. SIVIN, I. (Population Council) [Implanon and progesterone releasing ring in Chile and Peru] Personal communication, Jun. 1, 2004.
- *218. SIVIN, I., CAMPODONICO, I., KIRIWA, O., HOLMA, P., DIAZ, S., WAN, L., BISWAS, A., VIEGAS, O., EL DIN ABDALLA, K., ANANT, M.P., PAVEZ, M., and STERN, J. The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: A 5 year randomized study. *Human Reproduction* 13(12): 3371-3378. Dec. 1998.
219. SIVIN, I., CROXATTO, H., BAHAMONDES, L., BRACHE, V., ALVAREZ, F., MASSAI, R., SCHECHTER, J., RANTA, S., KUMAR, N., WU, E., TEJEDA, A.S., REYES, V., TRAVERS, E., ALLEN, A., and MOO-YOUNG, A. Two-year performance of a Nestorone-releasing contraceptive implant: A three-center study of 300 women. *Contraception* 66(2): 137-144. Feb. 2004.

220. SIVIN, I., DIAZ, S., CROXATTO, H.B., MIRANDA, P., SHAABAN, M., SAYED, E.H., XIAO, B., WU, S.C., DU, M., ALVAREZ, F., BRACHE, V., BASNAYAK, S., MCCARTHY, T., LACARRA, M., MISHELL, D.R., JR., KOETSAWANG, S., STERN, J., and JACKANICZ, T. Contraceptives for lactating women: A comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 55(4): 225-232. Apr. 1997.
221. SIVIN, I. and MOO-YOUNG, A. Recent developments in contraceptive implants at the Population Council. *Contraception* 65(1): 113-119. Jan. 2002.
222. SIVIN, I., NASH, H., and WALDMAN, S. Jadelle levonorgestrel rod implants: A summary of scientific data and lessons learned from programmatic experience. New York, Population Council, 2002.
223. SIVIN, I. and STERN, J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper Tcu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertility and Sterility* 61(1): 70-77. Jan. 1994.
224. SIVIN, I., WAN, L., RANTA, S., ALVAREZ, F., BRACHE, V., MISHELL, D.R., JR., DARNEY, P., BISWAS, A., DIAZ, S., KIRIWIAT, O., ANANT, M.P., KLAISLE, C., PAVEZ, M., and SCHECHTER, J. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. *Contraception* 64(1): 43-49. Jul. 2001.
- *225. SMALLWOOD, G.H., MEADOR, M.L., LENIHAN, J.P., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstetrics and Gynecology* 98(5 Pt 1): 799-805. Nov. 2001.
226. SOKAL, D. (Family Health International) [FHI Toxicology Studies on Quinacrine] Personal communication, May 20, 2004.
227. SOKAL, D., HIEU, D.T., WEINER, D.H., VINH, D.Q., HUU VACH, T., and HANENBERG, R. Long-term follow-up after quinacrine sterilization in Vietnam. Part I: Interim efficacy analysis. *Fertility and Sterility* 74(6): 1084-1091. Dec. 2000.
- *228. SOKAL, D.C., DABANCENS, A., GUZMAN-SERANI, R., and ZIPPER, J. Cancer risk among women sterilized with trans-cervical quinacrine in Chile: An update through 1996. *Fertility and Sterility* 74(1): 169-171. Jul. 2000.
229. SOKAL, D.C., ZIPPER, J., and KING, T. Transcervical quinacrine sterilization: Clinical experience. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 51(Suppl 1): S57-69. Dec. 1995.
230. SOROODI-MOGHADDAM, S. Quinacrine pellet method of nonsurgical female sterilization in Iran: Preliminary report on a clinical trial. *International Family Planning Perspectives* 22: 122-123, 127. Sep. 1996.
231. SPEIDEL, J. Barriers to Contraceptive Development in the United States. Washington, DC, Population Crisis Committee, May 8, 1992. (Testimony presented to 102nd Congress)
232. SPIELER, J. (USAID) [New contraceptive methods] Personal communication, Aug. 31, 2004.
233. STANFORD, J.B., LEMAIRE, J.C., and THURMAN, P.B. Women's interest in natural family planning. *Journal of Family Practice* 46(1): 65-71. Jan. 1998.
234. STEINER, M.J., DOMINIK, R., ROUNTREE, R.W., NANDA, K., and DORFLINGER, L.J. Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 101(3): 539-547. Mar. 2003.
235. STEWART, F. and BARNHART, K. The vaginal contraceptive ring: Efficacy, caution, and instructions. *Contraceptive Technology Reports*, Vol. BB507 Feb. 2002, p. 1-4.
236. STICE, J. (Shepherd Medical) [Intra Vas Device] Personal communication, Aug. 9, 2004.
237. SULAK, P.J., KUEHL, T.J., ORTIZ, M., and SHULL, B.L. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 186(6): 1142-1149. Jun. 2002.
238. SULAK, P.J., SCOW, R.D., PREECE, C., RIGGS, M.W., and KUEHL, T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstetrics and Gynecology* 95(2): 261-266. Feb. 2000.
239. SUNDARAM, K. and KUMAR, N. 7alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT): The optimal androgen for male contraception and replacement therapy. *International Journal of Andrology* 23(Suppl 2): 13-15. 2000.
240. SUVISAARI, J. and LAHTEENMÄKI, P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and post-abort insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 54: 201-208. Oct. 1996.
241. TEO, M., MEAGHER, S., and KOVACS, G. Ultrasound detection of the Essure permanent birth control device: A case series. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 43(5): 378-380. Oct. 2003.
242. THOMAS, S.L. and ELLERTSON, C. Nuisance or natural and healthy: Should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 355(9207): 922-924. Mar. 11, 2000.
243. THORNECROFT, I.H. Yasmin: The reason why. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 7(Suppl 3): 13-18; discussion 42-43. Dec. 2002.
244. TOIVONEN, J., LUUKKAINEN, T., and ALLONEN, H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: Three years' comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices. *Obstetrics and Gynecology* 77(2): 261-264. Feb. 1991.
245. TRUSSELL, J., WARNER, D.L., and HATCHER, R. Condom performance during vaginal intercourse: Comparison of Trojan-Enz and Tactylon condoms. *Contraception* 45(1): 11-19. Jan. 1992.
246. UBEDA, A., LABASTIDA, R., and DEXEUS, S. Essure: A new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. *Fertility and Sterility* 82(1): 196-199. Jul. 2004.
247. UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME, UNITED NATIONS POPULATION FUND, WORLD HEALTH ORGANIZATION, and WORLD BANK SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION, TASK FORCE ON LONG-ACTING SYSTEMIC AGENTS FOR FERTILITY REGULATION. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception* 68(3): 159-176. Sep. 2003.
248. UNITED STATES AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT (USAID). Acquisition and assistance ADS chapter 312: Eligibility of commodities. Jul. 27, 2004. (Major Functional Section 300) 20 p. (Available: <http://www.usaid.gov/policy/ads/300/312.pdf>)
249. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US FDA). FDA approves first hormonal vaginal contraceptive ring. (Washington, DC), Oct. 3, 2001. (Available: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01107.html>)
250. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US FDA). Birth control guide. <http://www.fda.gov/fdac/features/1997/babytab1.html> Accessed Aug. 12, 2003.
251. UPADHYAY, U.D. Informed choice in family planning: Helping people decide. *Population Reports, Series J, No. 50*. Baltimore, Johns Hopkins School of Public Health, Population Information Program, Spring 2001. 39 p. (Available: <http://www.jhuccp.org/pr/j50edsum.shtml>, Accessed Aug. 3, 2002)
252. VALLE, R.F., CARIGNAN, C.S., and WRIGHT, T.C. Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: Results from a pre-hysterectomy study. *Fertility and Sterility* 76(5): 974-980. Nov. 2001.
253. WAITES, G.M. Development of methods of male contraception: Impact of the World Health Organization Task Force. *Fertility and Sterility* 80(1): 1-15. Jul. 2003.
254. WALLING, M. Development of contraceptive implants. *British Journal of Family Planning* 26(1): 12-13. Jan. 2000.
255. WALSH, T.L., FREZIERES, R.G., PEACOCK, K., NELSON, A.L., CLARK, V.A., and BERNSTEIN, L. Evaluation of the efficacy of a non-latex condom: Results from a randomized, controlled clinical trial. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 35(2): 79-86. Mar.-Apr. 2003.
256. WANG, C. and SWERDLOFF, R.S. Male contraception. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology* 16(2): 193-203. Apr. 2002.
- *257. WANG, C. and SWERDLOFF, R.S. Male hormonal contraception. *American Journal of Obstetrical Gynecology* 190 (4 Suppl): S60-68. Apr. 2004.
258. WEISBERG, E., FRASER, I.S., MISHELL, D.R., JR., LACARRA, M., and BARDIN, C.W. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception* 51(1): 39-44. Jan. 1995.
259. WESTON, G.C., SCHLIPALIUS, M.L., BHUINNEAIN, M.N., and VOLLENHOVEN, B.J. Will Australian men use male hormonal contraception? A survey of a postpartum population. *Medical Journal of Australia* 176(5): 208-210. Mar. 4, 2002.
260. WILCOX, A.J., DUNSON, D., and BAIRD, D.D. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: Day specific estimates from a prospective study. *British Medical Journal* 321(7271): 1259-1262. Nov. 18, 2000.
261. WILCOX, A.J., WEINBERG, C.R., and BAIRD, D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New England Journal of Medicine* 333(23): 1517-1521. Dec. 7, 1995.
262. WILDEMEERSCH, D. Further information and recommendations to prevent perforation with the frameless GyneFix IUD. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 27(4): 241. Oct. 2001.
263. WILDEMEERSCH, D. (Contrel Research) [Availability of GyneFix] Personal communication, Jan. 27, 2005.
264. WILDEMEERSCH, D., BATAR, I., AFFANDI, B., ANDRADE, A., SHANGCHUN, W., JING, H., and XIAOMING, C. The "frameless" intrauterine system for long-term, reversible contraception: A review of 15 years of clinical experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 29(3): 164-173. Jun. 2003.
265. WILDEMEERSCH, D., DHONT, M., WEYERS, S., and TEMMERMAN, M. Miniature, low-dose, intrauterine drug-delivery systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 997: 174-184. Nov. 2003.
266. WILDEMEERSCH, D., JANSSENS, D., VRIJENS, M., and WEYERS, S. Ease of insertion, contraceptive efficacy and safety of new T-shaped levonorgestrel-releasing intrauterine systems. Presented at the 8th Congress of the European Society of Contraception, Edinburgh, Scotland, Jun. 23-26, 2004.
267. WILDEMEERSCH, D., SCHACHT, E., and WILDEMEERSCH, P. Contraception and treatment in the perimenopause with a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: An extended pilot study. *Contraception* 66(2): 93-99. Aug. 2002.
- *268. WILDEMEERSCH, D., SCHACHT, E., WILDEMEERSCH, P., JANSSENS, D., and THIERY, M. Development of a miniature, low-dose, frameless intrauterine levonorgestrel-releasing system for contraception and treatment: A review of initial clinical experience. *Reproductive Biomedicine Online* 4(1): 71-82. Jan.-Feb. 2002.
269. WILSON, E.W. The development of new technologies for female sterilization: Conclusions and recommendations for research. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 51(Suppl 1): S71-S74. 1995.
270. WONDEMAGEGNEHU, E. Effective drug regulation: What can countries do? Geneva, World Health Organization, Mar. 1999.
- *271. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Facts about once-a-month injectable contraceptives: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 71(6): 677-689. 1993.
272. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Making decisions about contraceptive introduction: A guide for conducting assessments to broaden contraceptive choice and improve quality of care. Geneva, UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, 2002.
273. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Contraceptive implants come of age. *Progress in Reproductive Health Research* 6(1): 2-5. 2003.
274. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva, WHO, 2004.
- *275. WORLD HEALTH ORGANIZATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 336(8721): 955-959. Oct. 20, 1990.
- *276. WORLD HEALTH ORGANIZATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility* 65(4): 821-829. Apr. 1996.
277. WU, F.C., FARLEY, T.M., PEREGOUDOV, A., and WAITES, G.M. Effects of testosterone enanthate in normal men: Experience from a multicenter contraceptive efficacy study. *World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertility and Sterility* 65(3): 626-636. Mar. 1996.
278. YOSHINAGA, L. (Conceptus) [Effectiveness of Essure] Personal communication, Mar. 11, 2003.
279. YOUNG, E. Spray-on female contraceptive to start trial. *New Scientist*. (Sydney, Australia), Nov. 27, 2003. (Available: <http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99994431>)
280. ZACUR, H.A., HEDON, B., MANSOUR, D., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S32-S35. Feb. 2002.
281. ZANEVELD, L., DE CASTRO, M., FARIA, G., DERRICK, F., and FERRARO, R. The soft hollow plug ("shug"): A potentially reversible vas deferens blocking device. In: Rajalakshmi, M. and Griffin, P., eds. *Male Contraception: Present and Future*. New Delhi, New Age International Publishers, 1999, p. 293-307.
282. ZANEVELD, L.J., BURNS, J.W., BEYLER, S., DEPEL, W., and SHAPIRO, S. Development of a potentially reversible vas deferens occlusion device and evaluation in primates. *Fertility and Sterility* 49(3): 527-533. Mar. 1988.
283. ZANEVELD, L.J.D. [The Shug] Personal communication, Jul. 1, 2004.
284. ZHANG, G.Y., GU, Y.Q., WANG, X.H., CUI, Y.G., and BREMNER, W.J. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(10): 3642-3647. Oct. 1999.
285. ZIEMAN, M., GUILLEBAUD, J., WEISBERG, E., SHANGOLD, G.A., FISHER, A.C., and CREASY, G.W. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: The analysis of pooled data. *Fertility and Sterility* 77(2 Suppl 2): S13-S18. Feb. 2002.
286. ZIPPER, J., COLE, L.P., GOLDSMITH, A., WHEELER, R., and RIVERA, M. Quinacrine hydrochloride pellets: Preliminary data on a nonsurgical method of female sterilization. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 18(4): 275-279. 1980.
- *287. ZIPPER, J. and KESSEL, E. Quinacrine sterilization: A retrospective. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 83 (Suppl 2): S7-11. Oct. 2003.

ISSN 0887-025X