

# Évolution des stratégies dans le dosage des contraceptifs oraux

Par Jennifer Blake, M.D., Ellen Giesbrecht, M.D., FRCSC et Claudio N. Soares, M.D., PhD, FRCPC

## Jennifer Blake, M.D.

Chef, Obstétrique et gynécologie  
Chef, Women's Health  
Sunnybrook Health Sciences  
Centre et Women's College  
Hospital  
Toronto, Ontario

## Ellen Giesbrecht, M.D., FRCSC

Chef, Département d'obstétrique et de gynécologie  
BC Women's Hospital  
Vancouver,  
Colombie-Britannique

## Claudio N. Soares, M.D., PhD, FRCPC

Professeur agrégé,  
Départements de psychiatrie et de neurosciences comportementales et d'obstétrique et de gynécologie,  
Université McMaster  
Directeur, Women's Health  
Concerns Clinic – St Joseph's  
Healthcare  
Hamilton, Ontario

Les contraceptifs oraux sont utilisés par des millions de femmes dans le monde entier, et constituent la forme de contraception la plus fréquemment choisie par les femmes au Canada<sup>1</sup>. Au Canada, 18 % des femmes âgées de 15 à 49 ans prennent un contraceptif oral combiné (COC), et 32 % des Canadiennes qui utilisent un contraceptif optent pour un COC comme principale méthode contraceptive<sup>2,3</sup>.

Depuis l'introduction du premier COC en 1960, ce type de CO a subi de nombreuses modifications. On remarque en particulier la quantité d'œstrogènes qui a diminué de façon régulière au cours des années, les COC à faible dose actuels contenant  $\leq 35 \mu\text{g}$  d'éthinylestradiol (ÉE). De plus, les nouveaux progestatifs – qui présentent différents degrés d'activité progestative et d'activité œstrogénique, anti-œstrogénique ou androgénique – ont fait leur apparition au cours des 50 dernières années. Selon le COC, la quantité d'œstrogènes et/ou de progestatifs peut varier chaque semaine<sup>1</sup>.

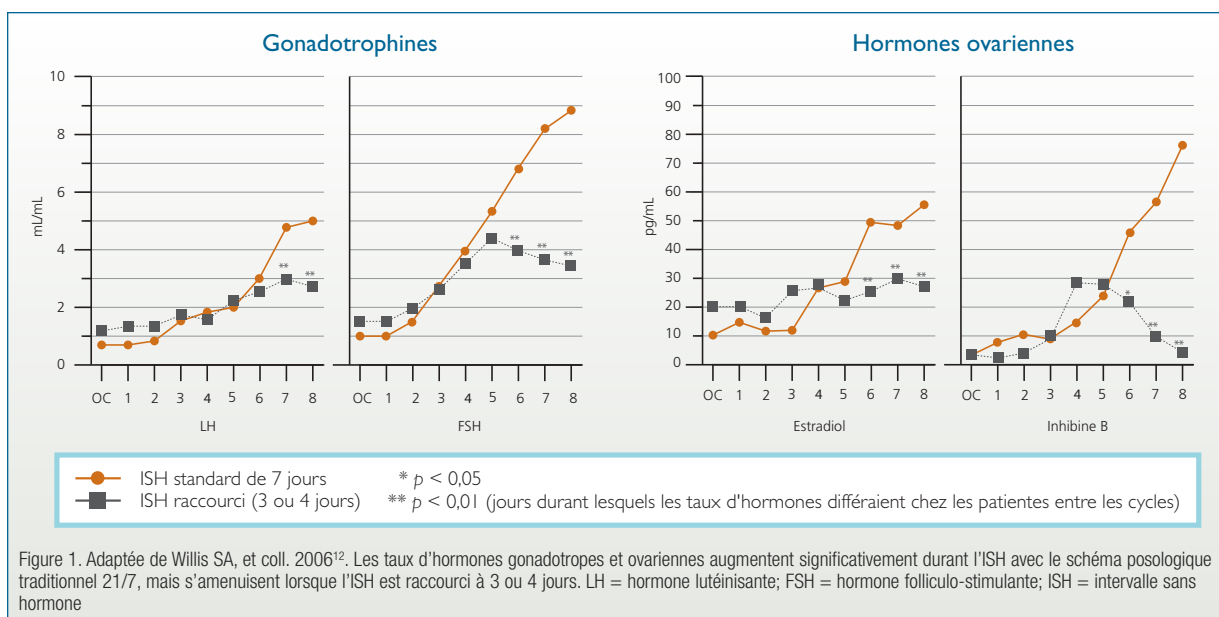
Au Canada, un aspect du COC qui n'a été que légèrement modifié est la façon dont les COC sont dosés. Les COC étaient à l'origine conçus pour être pris pendant 21 jours, suivis d'un intervalle sans hormone de 7 jours. Bien que le choix d'un intervalle sans hormone de 7 jours ait relevé peut-être davantage du hasard que d'un principe scientifique, le schéma posologique 21/7 est devenu le schéma standard des contraceptifs oraux<sup>4</sup>. Avec le temps, les femmes ont fini par considérer que le schéma posologique 21/7 allait de soi.

La suppression des menstruations par l'élimination de l'intervalle sans hormone (ISH) est une modification du schéma posologique qui est utilisée depuis plusieurs années dans la communauté médicale et qui est de plus en plus acceptée par les femmes canadiennes. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) reconnaît l'utilisation continue ou de longue durée des contraceptifs oraux combinés chez les femmes qui sont à l'aise avec l'idée de ne plus avoir de période de saignement de retrait<sup>4</sup>. Bien qu'un contraceptif oral combiné destiné à l'utilisation de longue durée soit offert au Canada, tous les contraceptifs actuellement sur le marché contenant moins de  $50 \mu\text{g}$  d'ÉE (CO monophasiques ou multiphasiques, contraceptifs transdermiques et vaginaux) peuvent être utilisés en traitement continu ou de longue durée<sup>4</sup>. Toutefois, la majorité des utilisatrices canadiennes de COC suivent toujours le schéma posologique traditionnel 21/7.

## JUSTIFICATION DE LA MODIFICATION DE L'INTERVALLE SANS HORMONE DE 7 JOURS

### Risque de l'ovulation d'échappement

Le but du COC est d'inhiber l'ovulation, principalement par la suppression des sécrétions de la gonadotrophine<sup>1</sup>. L'efficacité contraceptive d'un COC est de 99,9 % lorsqu'il est utilisé de façon rigoureuse; toutefois, l'utilisation habituelle est associée à un taux d'échec de 3 à 8 %<sup>5-7</sup>.



Auparavant, les contraceptifs oraux contenaient des doses plus élevées d'œstrogène et de progestatif. Avec ces comprimés à doses élevées, cinq jours étaient nécessaires pour atteindre des concentrations hormonales sériques suffisamment basses pour permettre le détachement de l'endomètre et le saignement de retrait<sup>5</sup>. Grâce aux préparations à plus faible dose utilisées de nos jours, le détachement de l'endomètre commence dans les deux jours suivant la prise du dernier comprimé actif<sup>8</sup>. Par la suite, les concentrations d'hormones endogènes, dont l'activité est habituellement inhibée par les hormones exogènes, commencent à augmenter tout au long de l'intervalle sans hormone.

Avec les préparations à faible dose, le recrutement des follicules ovariens débute donc beaucoup plus tôt durant l'ISH, ce qui accroît le risque d'une ovulation d'échappement<sup>8</sup>. Ce risque est augmenté davantage par l'oubli de comprimés à la fin ou au début de la plaquette, car cela prolonge l'ISH<sup>8</sup>. Des études ont confirmé qu'il y avait inhibition incomplète de la fonction ovarienne chez les utilisatrices de COC, entraînant une croissance folliculaire et la production subséquente d'hormones endogènes<sup>9-12</sup>.

Au cours d'une étude prospective d'une durée de trois mois menée par Willis SA et coll., 12 utilisatrices de CO ont pris un CO monophasique contenant 30 µg d'ÉE et 3 mg de drospirénone<sup>12</sup>. Les participantes ont effectué un premier cycle 21/7 avec le CO de l'étude, suivi de deux cycles successifs avec un ISH raccourci de 3 (n = 6) ou 4 (n = 6) jours. Tous les sujets ont recommencé à prendre les comprimés actifs après l'intervalle sans hormone raccourci. Un échantillon sanguin quotidien a été prélevé pendant neuf jours pour mesurer les concentrations d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH), d'estradiol et d'inhibine B, à partir du

dernier comprimé actif (21<sup>e</sup> jour) de chaque cycle et pendant tout l'ISH, jusqu'au cycle suivant. Une analyse de variance a été réalisée pour comparer les taux d'hormones sur une période de neuf jours empiétant sur l'ISH conventionnel de sept jours et pour comparer, chez chaque sujet, l'ISH de sept jours et l'ISH réduit par la suite.

L'activation de l'axe hypophysaire-ovarien se produit au cours de l'intervalle sans hormone de sept jours<sup>12</sup>. Durant ces sept jours sans hormone, les concentrations de LH, de FSH, d'estradiol et d'inhibine B augmentent de façon significative (Figure 1). Une augmentation significative de la concentration de FSH se produit au jour 4 de l'intervalle sans hormone, favorisant ainsi le recrutement folliculaire et la production d'estradiol. Ces données indiquent qu'il y a un risque d'ovulation au cours de l'intervalle sans hormone, ce qui pourrait expliquer pourquoi certaines utilisatrices rigoureuses de COC présentent néanmoins des kystes ovariens.

### Fluctuations hormonales

Jusqu'à 90 % des femmes en âge de procréer ressentent des symptômes prémenstruels, aussi connus sous le nom de molimen prémenstruel<sup>13,14</sup>. Chez plus de 30 % de ces femmes, les symptômes sont assez graves pour être considérés comme un syndrome prémenstruel (SPM); et près de 8 % des femmes présentent la forme la plus grave de symptômes prémenstruels, le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM)<sup>15-19</sup>. Bien que la cause exacte des symptômes prémenstruels soit inconnue, on croit que la variation des concentrations hormonales pourrait être l'un des éléments déclencheurs.

Les COC régulent le cycle menstruel et aident à stabiliser les fluctuations hormonales. Ils sont reconnus pour

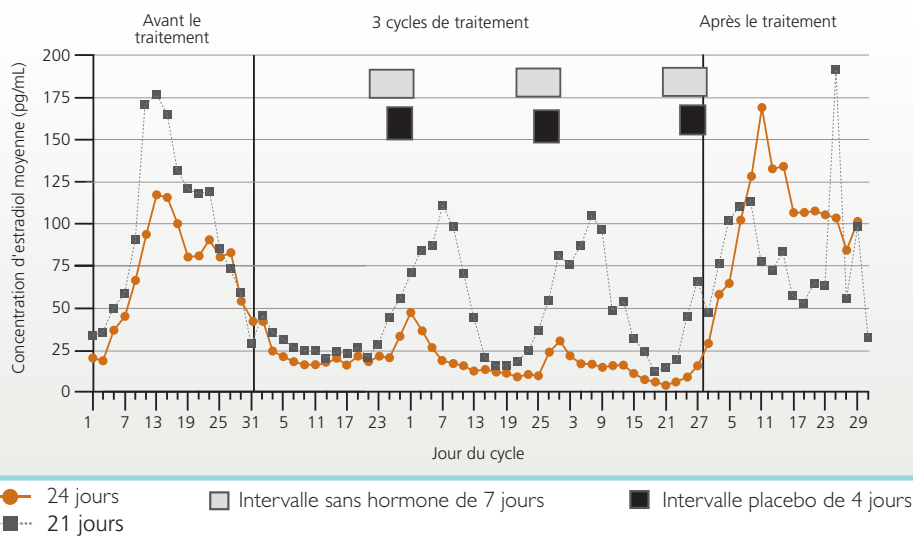


Figure 2. Adaptée de Sullivan H, et coll. 1999<sup>11</sup>. Concentration sérique moyenne de 17 bêta-éthinyloestradiol avec les schémas de 21 jours et de 24 jours.

leur effet positif sur certains symptômes prémenstruels et menstruels physiques, y compris la dysménorrhée, l'acné et les règles abondantes<sup>1</sup>.

Les COC contenant un progestatif, la drospirénone (un analogue de la spironolactone), se sont également révélés efficaces pour soulager les symptômes prémenstruels et menstruels tels que le ballonnement et le gonflement<sup>20</sup>. Plus important encore, ce sont les seuls COC dont l'efficacité clinique a été démontrée dans le soulagement des symptômes prémenstruels de nature émotionnelle par l'amélioration de l'humeur, de l'appétit et des fringales<sup>21-27</sup>. Cette combinaison hormonale s'est révélée efficace pour soulager les symptômes physiques et émotionnels, même chez les femmes atteintes des formes les plus graves de SPM/TDPM<sup>28,29</sup>.

Bien que les COC aident à stabiliser les concentrations hormonales, des fluctuations hormonales peuvent toujours se produire au cours de l'ISH. Deux études ouvertes ont été menées en vue de comparer des patientes en santé prenant un CO contenant 60 µg de gestodène et 15 µg d'ÉE pendant trois cycles de traitement<sup>11</sup>. Les différences observées sur le plan de l'inhibition de l'ovulation et de l'activité ovarienne ont été évaluées chez des patientes qui suivaient un schéma posologique de 21 jours par rapport à des patientes qui suivaient un schéma posologique de 24 jours<sup>11</sup>. Il faut noter que même si les concentrations sériques de 17 bêta-éthinyloestradiol se sont élevées durant l'ISH dans les deux groupes, une élévation beaucoup plus marquée a été observée dans le groupe 21/7 (Figure 2)<sup>11</sup>. Les concentrations sériques de 17 bêta-éthinyloestradiol sont demeurées < 50 pg/mL durant le traitement chez les patientes suivant un schéma posologique 24/4, mais se sont élevées à > 100 pg/mL

chez les femmes suivant le schéma traditionnel 21/7 (Figure 2)<sup>11</sup>.

De plus, dans le cadre d'une étude menée en 2000 par Sulak et coll., on a démontré que jusqu'à 70 % des femmes peuvent présenter des symptômes de retrait hormonal durant l'ISH, tels que nausées, vomissements, sensibilité mammaire, ballonnement, enflure, maux de tête, saignements et microrragies imprévus et sautes d'humeur (Tableau 1)<sup>4,30</sup>. Selon ces études, les fluctuations hormonales se produisent au cours de l'ISH et peuvent causer des symptômes de retrait hormonal chez les utilisatrices de CO.

### Élimination de l'intervalle sans hormone

La suppression des menstruations par l'élimination de l'intervalle sans hormone est utilisée dans la communauté médicale depuis de nombreuses années, et est acceptée par de plus en plus de femmes<sup>4</sup>.

Un certain nombre d'avantages ont été associés à l'élimination de l'intervalle sans hormone, notamment une baisse de l'incidence de la douleur pelvienne, des maux de tête, des ballonnements et gonflements et de la sensibilité mammaire; une meilleure maîtrise des symptômes associés à l'endométriose et au syndrome de Stein-Leventhal (c.-à-d. acné, séborrhée et hirsutisme); et une plus grande commodité en raison de la diminution des saignements de retrait pendant une année<sup>1,4</sup>.

Les schémas posologiques continus et de longue durée présentent également certains inconvénients. Ces schémas ont été particulièrement associés à une incidence accrue de saignements et de microrragies imprévus<sup>4</sup>. De plus, un certain nombre de femmes se sentent mal à l'aise de ne plus avoir de menstruations, pour des raisons personnelles, sociales, culturelles ou religieuses<sup>4</sup>.

TABLEAU 1 Symptômes de retrait hormonal chez les utilisatrices de CO

Symptômes	Traitement hormonal (21 jours)	Intervalle sans hormone (7 jours)	Valeur de <i>p</i>
Douleurs pelviennes	21 %	70 %	< 0,001
Maux de tête	53 %	70 %	< 0,001
Sensibilité mammaire	19 %	58 %	< 0,001
Ballonnements/gonflements	16 %	38 %	< 0,001
Prise d'analgésiques	43 %	69 %	< 0,001

Adapté de Sulak P, et coll. 2000<sup>30</sup>.

## AVANTAGES LIÉS AU RACCOURCISSEMENT DE L'INTERVALLE SANS HORMONE

### Réduction du risque d'ovulation d'échappement

Comme nous l'avons vu précédemment, une activation significative de l'axe hypophysaire-ovarien se produit au cours de l'intervalle sans hormone, favorisant ainsi une certaine croissance des follicules ovariens susceptible d'entraîner une ovulation (Figure 1)<sup>12</sup>. Lorsque l'ISH a été raccourci de la durée standard de sept jours à trois ou quatre jours, l'augmentation des taux d'hormones gonadotropes et ovariennes s'est amenuisée (Figure 1)<sup>12</sup>. Ces données semblent indiquer qu'un schéma posologique 24/4 ou 25/3 pourrait procurer une inhibition accrue de l'activité hypophysaire et ovarienne, ce qui réduirait le risque d'ovulation et de formation de kystes, et pourrait diminuer l'incidence des symptômes courants de retrait hormonal, comparativement au schéma traditionnel 21/7<sup>12</sup>.

Le raccourcissement de l'ISH s'avère donc une solution novatrice pour aider à réduire le risque d'ovulation durant l'ISH avec les CO à faible dose actuels. Cette propriété a été démontrée dans une étude récente à répartition aléatoire et à double insu menée par Klipping C. et coll., au cours de laquelle l'activité ovarienne a été mesurée chez les femmes prenant un CO de 20 µg d'ÉE/3,0 mg de drospirénone selon le schéma traditionnel 21/7 (n = 52) ou le schéma posologique 24/4 (n = 52) pendant trois cycles de traitement (Figure 3)<sup>31</sup>. L'activité ovarienne a été évaluée au moyen du système de notation de Hoogland, lequel combine les données sur l'activité folliculaire obtenues par échographie transvaginale et mesure des concentrations hormonales sériques, y compris les mesures de progestérone et d'œstrogènes endogènes (E<sub>2</sub>). Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité pour cette étude ont été les scores de Hoogland dans le cycle 2 et le cycle 3.

Dans le cycle 2 de cette étude, les femmes du groupe 24/4 ont présenté une inhibition supérieure de l'activité ovarienne par rapport à celles du groupe 21/7, accompagnée d'une atténuation plus uniforme des fluctuations des hormones endogènes, plus particulièrement d'E<sub>2</sub><sup>31</sup>. De plus, dans le groupe 21/7, 1 femme sur 52 a ovulé et une autre a présenté un

follicule lutéinisé non rompu, alors qu'aucune de ces manifestations ne s'est produite dans le groupe 24/4 (Figure 4).

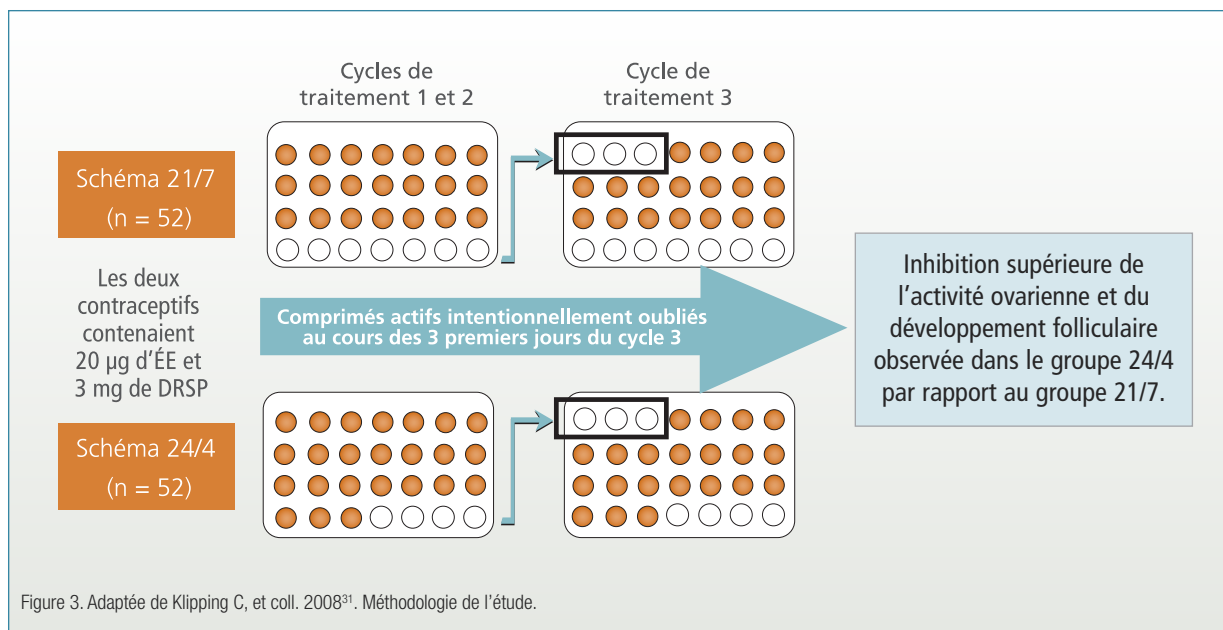
Au cours du cycle 3, les femmes des deux groupes devaient omettre délibérément les trois premiers comprimés actifs au début du cycle (Figure 3)<sup>31</sup>. Encore une fois, les femmes du groupe 24/4 présentaient une activité ovarienne plus faible que les femmes du groupe 21/7, ce qui a entraîné une ovulation chez 1 seule sur 52, comparativement à 4 femmes sur 52 dans le groupe 21/7 (Figure 4). Les femmes du groupe 24/4 ont également connu une inhibition supérieure du développement folliculaire après cette omission posologique intentionnelle, par rapport aux femmes du groupe 21/7.

L'oubli de comprimés est un fait réel chez les utilisatrices de CO. Une étude prospective menée aux États-Unis a montré que 81 % des femmes oublient de prendre au moins un comprimé sur une période de trois mois<sup>32</sup>. Fait surprenant, de 30 à 51 % des femmes oublient au moins trois comprimés en trois mois<sup>32</sup>, la plupart d'entre elles invoquant le fait de ne pas avoir de nouvelle plaquette sous la main comme raison de l'oubli<sup>33</sup>. Ces données semblent indiquer qu'un nombre significatif de femmes prolonge l'intervalle sans hormone au-delà de la période recommandée de sept jours.

Puisque l'activation de l'axe hypophysaire-ovarien se produit au cours de l'intervalle sans hormone, si une patiente oublie un ou des comprimés, ce qui prolonge l'intervalle sans hormone, le risque d'ovulation d'échappement, et donc d'une éventuelle grossesse, devient important<sup>12</sup>. Dans la pratique clinique, le raccourcissement de l'ISH pourrait augmenter la marge de sécurité contraceptive en cas d'oubli de comprimés comparativement au schéma traditionnel 21/7<sup>31</sup>.

### Réduction des fluctuations hormonales

Comme nous l'avons vu précédemment, les fluctuations hormonales surviennent au cours de l'ISH (Figure 2)<sup>11</sup>. Avec le schéma posologique traditionnel 21/7, près de 70 % des femmes peuvent présenter des symptômes de retrait hormonal durant l'ISH, tels que nausées, vomissements, sensibilité mammaire, ballonnement, enflure, maux de tête, saignements et microrragies imprévus et sautes d'humeur (Tableau 1)<sup>4,30</sup>.



Il a été démontré que le raccourcissement de l'ISH à trois ou quatre jours améliore la qualité de vie chez 82 % des patientes, principalement en atténuant leurs symptômes associés aux menstruations<sup>4</sup>. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le schéma 24/4 a été associé à une atténuation plus uniforme des fluctuations des hormones endogènes, plus particulièrement d'E<sub>2</sub><sup>11,31</sup>. Ces données regroupées semblent indiquer qu'un schéma posologique 24/4 pourrait réduire les fluctuations hormonales, et atténuer ainsi les symptômes de retrait hormonal et améliorer la qualité de vie.

#### Schéma 24/4 : Un nouveau CO combiné qui offre un intervalle sans hormone raccourci

Les COC avec un schéma de 24 comprimés actifs suivis de quatre comprimés inactifs sont présentement offerts dans de nombreux pays, dont les États-Unis et l'Australie, ainsi que dans de nombreux pays d'Europe, d'Asie-Pacifique et d'Amérique latine. Un nouveau COC avec ce schéma posologique a récemment été approuvé et lancé au Canada.

Ce nouveau schéma posologique, appelé schéma 24/4, procure de nombreux avantages par rapport au schéma posologique traditionnel 21/7, en assurant notamment une inhibition supérieure de l'activité ovarienne et du développement folliculaire, accompagnée d'une réduction du risque d'ovulation<sup>12,31</sup>. Il offre également aux utilisatrices une diminution du risque de formation de kystes ovariens ainsi qu'une marge de sécurité contraceptive en cas d'oubli de comprimés<sup>12,31</sup>. En outre, le schéma posologique 24/4 aide à prévenir les fluctuations hormonales, ce qui contribue à la réduction des symptômes de retrait hormonal ressentis par la plupart des femmes

prenant un CO durant l'ISH ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie<sup>4,30,31</sup>. Le schéma 24/4 est le seul schéma posologique cyclique qui procure ces avantages, et présente un intérêt particulier pour les femmes qui, pour des raisons personnelles, culturelles ou religieuses, souhaitent avoir un saignement de retrait mensuel.

#### Conclusion

Depuis l'introduction de la première pilule en 1960, la composition du COC n'a cessé d'évoluer, jusqu'à la création des COC à faible dose actuellement sur le marché ( $\leq 35$  µg d'éthinylestradiol)<sup>1</sup>. Le schéma traditionnel 21/7 est toutefois utilisé depuis près de 50 ans et représente toujours le schéma posologique accepté par la majorité des utilisatrices de CO canadiennes<sup>4</sup>. Grâce aux préparations à faible dose utilisées de nos jours, les concentrations d'hormones endogènes, dont l'activité est habituellement inhibée par les hormones exogènes, commencent à augmenter tout au long de l'ISH typique de sept jours<sup>8</sup>. Ces changements hormonaux augmentent le risque d'ovulation d'échappement et peuvent causer des symptômes de retrait hormonal, qui touchent près de 70 % des femmes qui prennent la pilule<sup>4,8,30</sup>. Ainsi, dans le but de s'adapter aux préparations à plus faible dose utilisées de nos jours, nous suggérons de modifier la durée de l'ISH. Bien que le fait d'éliminer l'ISH procure de nombreux avantages aux utilisatrices, de nombreuses femmes se sentent mal à l'aise de ne plus avoir de menstruations, pour des raisons personnelles, culturelles ou religieuses<sup>4</sup>. Comme nous l'avons vu précédemment, raccourcir l'ISH à l'aide d'un schéma 24/4 permettrait d'offrir aux femmes les avantages mentionnés précédemment associés à la modification de l'ISH, sans élimination des menstruations.

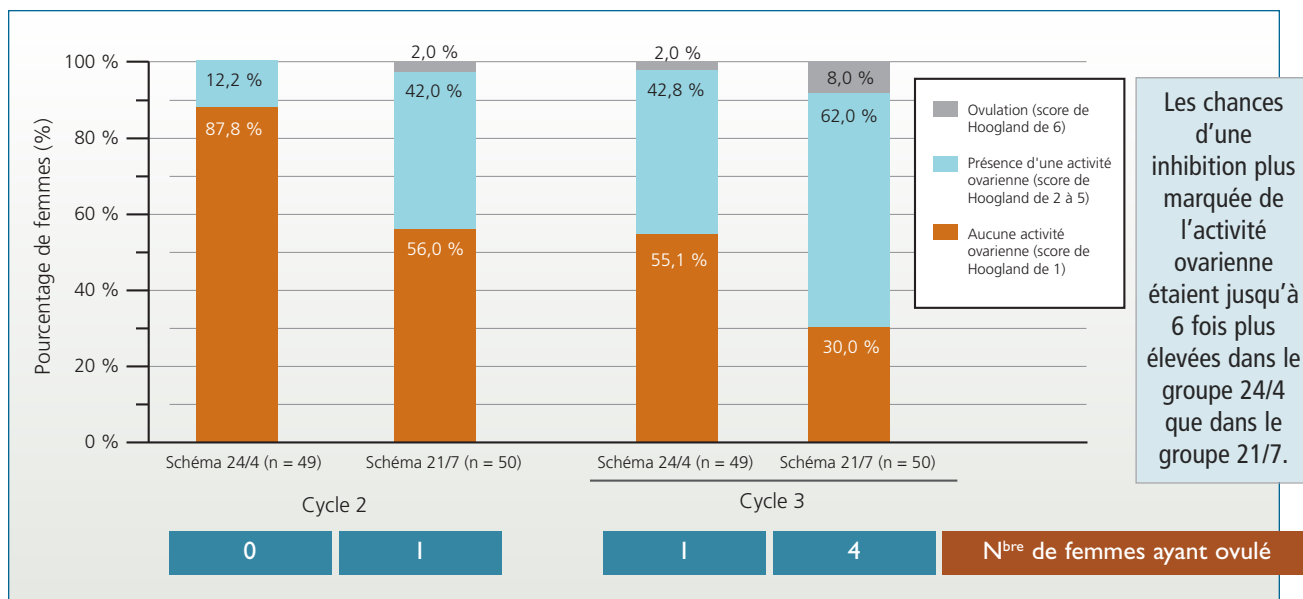


Figure 4. Adapté de Klipping C, et coll. 2008<sup>31</sup>. Étude de comparaison à répartition aléatoire, à double insu et menée en groupes parallèles auprès de femmes en bonne santé (18-35 ans) ayant ovulé ou ayant un diamètre folliculaire de 15 mm ou plus avant le ou le 23<sup>e</sup> jour pendant un cycle de prétraitement. Les participantes ont suivi 3 cycles de traitement et des échantillons de sang ont été prélevés tous les 3 jours afin de mesurer les taux d'estradiol. L'activité ovarienne a été évaluée à l'aide de l'échelle de Hoogland au cours de la phase de prétraitement et pendant les cycles 2 et 3. L'étude comportait l'omission intentionnelle de la prise de comprimés actifs de chaque schéma les 3 premiers jours du cycle 3.

## Références :

- Directives cliniques de la SOGC : Consensus canadien sur la contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 143:219-54.
- Wilkins K, et coll. L'utilisation des contraceptifs oraux. *Rapports sur la santé de Statistique Canada*. 2000; 1(4):25-37.
- Fisher W, Boroditsky R, Morris B. The 2002 Canadian Contraception Study: part 1. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(6):580-90.
- Guilbert E, Boroditsky R, Black A, et coll. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Directive clinique canadienne de consensus sur la contraception hormonale continue et de longue durée. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(Suppl 2):S1-S32.
- Organisation mondiale de la santé. Pour un meilleur accès à des soins de qualité en matière de planification familiale : critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue des méthodes contraceptives. 2<sup>e</sup> éd., Genève, OMS, 2001.
- Hatcher RA, et coll. *Contraceptive Technology*. 17<sup>e</sup> éd. New York: Ardent Media Inc; 1998.
- Fu H, Darroch JE, Haas T, et coll. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31:56-63.
- Nelson AL, Neinstein LS (2008). *Adolescent Health Care: A Practical Guide*: chapitre 43 – Combination Hormonal Contraceptives. (5<sup>e</sup> édition). Lippincott Williams & Wilkins.
- Holt VL, Cushing-Haugen KL, Dalen JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102:252-8.
- Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et coll. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54:71-7.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, et coll. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72:115-20.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, et coll. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74:100-3.
- Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988; 33(4):340-6.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et coll. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32:119-32.
- Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of premenstrual symptoms. *Am J Public Health* 1982; 72(1):1257-64.
- Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990; 147(12):1634-6.
- Gehlert S, Hartlage S. A design for studying the DSM-IV research criteria of premenstrual dysphoric disorder. *J Psychom Obstet Gyn* 1997; 18:36-44.
- Cohen LS, et coll. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord* 2002; 125-32.
- Communiqué de la SOGC. Discussions sur les symptômes prémenstruels dans le cadre de la conférence de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada à Mont-Tremblant. 28 septembre 2006. [http://www.sogc.org/media/advisories-20060928\\_f.asp](http://www.sogc.org/media/advisories-20060928_f.asp). [Consulté le 2003-10-08].
- Endrikat J, Sandri M, Gerlinger C, et coll. A Canadian multicentre prospective study on the effects of an oral contraceptive containing 3 mg drospirenone and 30 µg ethinyl oestradiol on somatic and psychological symptoms related to water retention and on body weight. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12:220-8.
- Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002; 47:14-22.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et coll. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:124-34.
- Sangthawan M, Taneapanichkul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 microg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005; 71:1-7.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et coll. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10:561-9.
- Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000; 61:105-11.
- Apter D, Borsos A, Baumgartner W, et coll. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8:37-51.
- Borenstein J, Yu HT, Wade S, et coll. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003; 48(2):79-85.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et coll. Efficacy of new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3):492-501.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et coll. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-21.
- Sulak P, Scow RD, Preece C, et coll. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95:261-6.
- Klipping C, Duljkers I, Trummer D, et coll. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78:16-25.
- Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, et coll. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 1996; 28:154-8.
- Smith JD, Oakley D. Why do women miss oral contraceptive pills? An analysis of women's self-described reasons for missed pills. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50:380-5.