

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

### **DEMULEN\* 30**

(comprimés renfermant 2 mg de diacétate d'éthinodiol et 0,03 mg d'éthinylestradiol)

### **CONTRACEPTIF ORAL**

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :  
27 novembre 2018

N° de contrôle : 219451

\* M.C. de G.D. Searle & Co.  
Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc. 2018

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

### **DEMULEN\* 30**

(comprimés renfermant 2 mg de diacétate d'éthinodiol et 0,03 mg d'éthinylestradiol)

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Contraceptif oral

### **MODE D'ACTION**

Les associations estroprogestatives agissent surtout par suppression des gonadotrophines, résultant de l'activité estrogénique et progestative de leurs composantes; elles inhibent ainsi l'ovulation, ce qui assure la contraception. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale liées à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. D'autres recherches devront toutefois être effectuées afin de déterminer de manière quantitative si ces modifications de l'endomètre et de la glaire cervicale observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jouent un rôle dans la prévention de la grossesse.

## INDICATIONS

Prévention de la grossesse

## CONTRE-INDICATIONS

1. Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques
2. Présence ou antécédents d'affections vasculaires cérébrales
3. Présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne
4. Hépatopathie évolutive, ou présence ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
5. Antécédents de cancer du sein, ou cancer du sein connu ou présumé
6. Antécédents de néoplasie estrogénodépendante, ou néoplasie estrogénodépendante connue ou présumée
7. Saignement vaginal anormal de cause inconnue
8. Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel
9. Grossesse établie ou soupçonnée
10. Réaction allergique au diacétate d'éthinodiol, à l'éthinylestradiol ou à tout autre ingrédient de DEMULEN (*voir* PRÉSENTATION).
11. Thrombophilie héréditaire ou acquise
12. Dyslipoprotéïnémie sévère
13. Tabagisme important (> 15 cigarettes/jour) et âge > 35 ans
14. Intervention chirurgicale majeure qui pourrait être associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
15. Immobilisation prolongée
16. Trouble des valvules cardiaques associé à des complications et rythme cardiaque irrégulier (valvulopathies ou dysrythmies thrombogènes)
17. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques en foyer, et notamment d'aura

18. Diabète accompagné d'angiopathie
19. Hypertension non maîtrisée
20. Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère
21. Emploi avec le schéma thérapeutique associant l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, administré ou non avec de la ribavirine, contre le virus de l'hépatite C (VHC) (*voir* MISES EN GARDE : Hépatite C et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **MISES EN GARDE**

### **Mises en garde importantes**

Le tabagisme accroît le risque d'effets indésirables graves touchant le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer.

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN PLUS DES** contraceptifs oraux.

### **1. Facteurs prédisposant à la maladie coronarienne**

Le tabagisme augmente les risques de maladie cardiovasculaire grave et de mortalité. Les contraceptifs oraux augmentent ce risque, surtout avec l'âge. Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite d'âge supérieure pour l'utilisation des contraceptifs oraux chez les fumeuses.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment celles qui font du diabète, de l'hypertension, qui ont un bilan lipidique anormal, ou encore qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ce risque.

Chez les femmes non-fumeuses de tout âge qui sont exposées à un risque faible, les bienfaits de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur les risques de maladie cardiovasculaire liés aux préparations à faible teneur hormonale. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

2. **Interrompre la prise du médicament dès les premiers signes de l'une des manifestations ci-dessous.**

A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires**, tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble vasculaire cérébral, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne

B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire; p. ex., immobilisation après un accident ou alitement prolongé pour cause de maladie de longue durée** – D'autres méthodes de contraception non hormonales doivent alors être employées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. En ce qui a trait à l'emploi des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, *voir*

**PRÉCAUTIONS.**

C. **Troubles visuels partiels ou complets**

D. **Cédème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques**

E. **Céphalée sévère de cause inconnue ou aggravation des migraines**

3. Les renseignements qui suivent sont issus d'études sur les contraceptifs oraux combinés (COC).

La prise de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de certaines affections graves, notamment : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et maladie de la vésicule biliaire. Le risque de morbidité grave et de mortalité est toutefois faible chez les femmes en bonne santé ne présentant aucun facteur de risque sous-jacent, mais augmente de façon significative en présence de facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité ou le diabète. D'autres affections ont été associées à des effets indésirables circulatoires, notamment le lupus érythémateux disséminé<sup>11</sup>, le syndrome hémolytique et urémique<sup>12-14</sup>, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)<sup>15</sup>, la drépanocytose<sup>16</sup>, les valvulopathies et la fibrillation auriculaire<sup>17-18</sup>.

Les manifestations suivantes sont survenues ou se sont aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés : porphyrie<sup>19</sup>, lupus érythémateux disséminé<sup>20</sup>, syndrome hémolytique et urémique<sup>21</sup>, chorée de Sydenham<sup>22-23</sup>, *herpes gestationis*<sup>24-25</sup> et perte d'audition liée à l'otosclérose<sup>26</sup>. On n'a toutefois pas établi un lien clair entre ces affections et l'utilisation de contraceptifs oraux combinés.

Les renseignements qui précèdent proviennent essentiellement d'études menées auprès de femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux combinés renfermant des doses d'estrogène et de progestatif plus élevées que les produits couramment utilisés de nos jours. Les effets de l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux combinés à plus faible dose restent à déterminer.

#### 4. **Hépatite C**

Au cours d'études cliniques regroupant des patients atteints d'hépatite C traités au moyen de l'association ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir, administrée ou non avec de la ribavirine, les élévations du taux d'alanine aminotransférase

(ALAT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été significativement plus fréquentes chez les utilisatrices de produits renfermant de l'éthinylestradiol tels que les COC. Conséquemment, l'emploi de DEMULEN 30 est contre-indiqué chez les patients atteints d'hépatite C qui prennent une telle association médicamenteuse (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## PRÉCAUTIONS

### 1. Examen physique et suivi

Avant de prescrire des contraceptifs oraux, il est nécessaire d'obtenir une anamnèse et d'effectuer un examen physique complet, y compris la prise de la tension artérielle. Les seins, le foie, les membres et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un test de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme ayant une vie sexuelle active.

Le premier examen de suivi doit être réalisé 3 mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, un examen doit être effectué au moins 1 fois par année, ou plus fréquemment, s'il y a lieu. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur le dépistage du cancer du col utérin.

Les participants ont suggéré que les femmes chez qui 2 tests de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

### 2. Grossesse

Des anomalies fœtales ont été signalées chez des femmes qui avaient eu recours à des associations estroprogestatives en début de grossesse. Dans le doute, s'assurer que la femme n'est pas enceinte.

### 3. **Allaitement**

On sait que les constituants hormonaux des contraceptifs oraux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Les effets à long terme sur le développement de l'enfant sont inconnus. On a toutefois signalé des cas d'hypertrophie mammaire chez des nourrissons. On doit conseiller à la femme qui allaite d'utiliser une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux tant que le nourrisson n'a pas été sevré.

### 4. **Fonction hépatique**

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, on ne doit prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance.

L'apparition d'un prurit généralisé sévère ou d'un ictère commande l'interruption de la prise des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si une femme développe un ictère qui se révèle de type cholestatique, l'administration de contraceptifs oraux ne doit pas être reprise. On observe, chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une incidence accrue de calculs biliaires.

On a signalé des nodules hépatiques associés à la prise de contraceptifs oraux, surtout après un usage prolongé. Ces nodules incluent les adénomes hépatiques bénins, l'hyperplasie nodulaire focale et autres lésions hépatiques. On a également signalé des hépatomes. Bien qu'ils soient extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales mortelles, et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une tuméfaction abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.



5. **Hypertension**

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. En cas de hausse significative de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours d'un traitement par des contraceptifs oraux, on doit interrompre le traitement, que la femme ait été auparavant hypertendue ou non.

6. **Migraines et céphalées**

La survenue ou l'exacerbation de migraines, ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères, commande l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et une étude des causes.

7. **Diabète**

Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur hormonale n'exercent qu'un effet minime sur le métabolisme des glucides. Les patientes diabétiques et les femmes présentant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux, à condition de pouvoir faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes patientes diabétiques, dont la maladie est récente et bien maîtrisée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni aucun signe d'atteinte vasculaire, tel que des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles emploient des contraceptifs oraux.

8. **Troubles oculaires**

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire de l'œdème cornéen, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance aux lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement aucun problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance

réduite aux lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

## 9. **Cancer du sein**

L'âge et des antécédents familiaux très marqués constituent les facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme à un âge tardif.

Les groupes de femmes qui pourraient présenter un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de contraceptifs oraux de longue date (plus de 8 ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On doit enseigner la technique d'auto-examen des seins aux femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux. Ces dernières doivent prévenir leur médecin dès qu'elles détectent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car les médicaments contenant de l'estrogène peuvent entraîner une évolution rapide du cancer du sein.

## 10. **Métrorragie**

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation visant à exclure toute affection sous-jacente.

## 11. **Fibromes**

On doit surveiller de près les femmes présentant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, la douleur et la sensibilité au toucher nécessitent l'interruption de l'emploi des contraceptifs oraux.

12. **Troubles de l'humeur**

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'humeur, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. En cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait contribuer à vérifier l'existence d'un lien de cause à effet. Les femmes souffrant du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'affection.

13. **Troubles métaboliques et endocriniens**

On recommande de procéder à une évaluation clinique minutieuse avant l'administration de contraceptifs oraux et d'assurer un suivi régulier en présence de troubles métaboliques ou endocriniens, et lorsque le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal.

14. **Troubles des tissus conjonctifs**

L'utilisation des contraceptifs oraux a été associée, chez certaines femmes, aux manifestations cliniques du lupus érythémateux disséminé et à des résultats positifs aux épreuves cellulaires servant au diagnostic de cette maladie. On a également observé quelques cas d'exacerbation de polyarthrite rhumatoïde et de synovite.

15. **Épreuves de laboratoire**

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la patiente prend des contraceptifs oraux. Ces derniers peuvent modifier les résultats des épreuves de laboratoire ci-après.

A. **Fonction hépatique**

Aspartate-aminotransférase (ASAT) : augmentations variables; phosphatases alcalines et gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) : légère augmentation

#### **B. Coagulation**

On a signalé une augmentation très légère des valeurs obtenues pour certains paramètres, tels que les facteurs VII, VIII, IX et X. On a également constaté une hyperagrégabilité plaquettaire ainsi qu'une diminution de l'antithrombine III.

#### **C. Fonction thyroïdienne**

La fixation protéique de la thyroxine augmente, comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T3 capté sur résine.

#### **D. Lipoprotéines**

On peut observer de légères variations des fractions de cholestérol lipoprotéinique, dont la pertinence clinique reste à démontrer.

#### **E. Gonadotrophines**

L'emploi des contraceptifs oraux freine la synthèse et la libération de LH et de FSH. Il faut attendre 2 semaines après l'interruption de l'utilisation des contraceptifs oraux avant de mesurer ces paramètres.

### **16. Prélèvements de tissus**

Lorsqu'on demande à un pathologiste d'examiner un frottis réalisé pour un test de Papanicolaou ou un prélèvement obtenu par intervention chirurgicale, on doit l'informer que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

### **17. Retour de la fécondité**

Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme doit attendre au moins la survenue d'un cycle menstruel normal avant de tenter de devenir enceinte. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception doit être utilisée.

18. **Aménorrhée**

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques une fois que le traitement par une association estroprogestative a pris fin.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant au moins 6 mois après l'interruption du traitement commande un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

19. **Complications thromboemboliques postopératoires**

On observe un risque accru de complications thromboemboliques postopératoires chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. On doit, dans la mesure du possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins 1 mois avant une intervention chirurgicale non urgente **MAJEURE**.

Après l'intervention chirurgicale, il faut attendre les premières règles qui suivent le congé de l'hôpital avant de reprendre le traitement par des contraceptifs oraux.

20. **Cancer du col de l'utérus**

Une infection persistante par le virus du papillome humain est le plus important facteur de risque de cancer du col de l'utérus.

Certaines études indiquent que l'utilisation de contraceptifs oraux combinés pourrait contribuer à augmenter le risque de néoplasie intraépithéliale ou de cancer invasif du col de l'utérus chez certaines catégories de femmes. Selon les résultats d'une méta-analyse ayant porté sur 24 études épidémiologiques, le risque relatif de cancer invasif du col de l'utérus chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux a augmenté en fonction de la durée d'utilisation. Ainsi, le risque relatif chez les femmes ayant utilisé un contraceptif oral pendant 5 ans ou plus était de 1,90 (intervalle de confiance à 95 % : 1,69-2,13) par rapport à celles n'en ayant jamais utilisé. Le risque relatif diminuait après l'arrêt du

contraceptif oral, et la différence était non significative entre les femmes ayant cessé de prendre un contraceptif oral depuis au moins 10 ans et celles qui n'en avaient jamais utilisé. Toutefois, on ne s'entend pas sur la portée que pourraient avoir d'autres facteurs, tels les comportements sexuels, sur ces résultats. En cas de saignement vaginal anormal de cause inconnue, il convient de prendre les mesures qui s'imposent pour poser un diagnostic.

## 21. **Système immunitaire : œdème angioneurotique**

Les contraceptifs oraux combinés peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'œdème angioneurotique, en particulier chez les femmes atteintes d'œdème angioneurotique héréditaire.

## 22. **Saignements vaginaux**

Des épisodes de métrorragie ou de microrragie peuvent survenir lors de la prise de contraceptifs oraux combinés, en particulier durant les trois premiers mois du traitement. Le type de progestatif et la dose administrée pourraient être des facteurs importants. Si les saignements persistent ou réapparaissent, on doit envisager des causes non hormonales et prendre les mesures diagnostiques nécessaires pour écarter la possibilité de grossesse, d'infection, de tumeur maligne ou de toute autre affection. Lorsque toute possibilité d'affection sous-jacente a été éliminée, l'utilisation continue du contraceptif oral ou le changement pour une autre préparation pourrait résoudre le problème.

## **BIENFAITS DES CONTRACEPTIFS ORAUX OUTRE LA CONTRACEPTION**

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

### **EFFETS SUR LES RÈGLES**

- Régularisation du cycle menstruel
- Diminution de la perte de sang durant les règles
- Diminution de la fréquence d'anémie ferriprive, liée à la diminution de la perte de sang durant les règles
- Diminution de la fréquence de dysménorrhée

### **EFFETS LIÉS À L'INHIBITION DE L'OVULATION**

- Diminution de la fréquence de kystes ovariens fonctionnels
- Diminution de la fréquence de grossesse extra-utérine

### **EFFETS SUR LES AUTRES ORGANES DU SYSTÈME DE REPRODUCTION**

- Diminution de la fréquence de salpingite aiguë
- Diminution de l'incidence de cancer de l'endomètre
- Diminution de l'incidence de cancer de l'ovaire
- Effets bénéfiques possibles sur l'endométriose
- Atténuation de l'acné, de l'hirsutisme et d'autres troubles liés aux hormones androgènes

### **EFFETS SUR LES SEINS**

- Diminution de l'incidence des affections bénignes du sein (fibroadénomes et maladie fibrokystique des seins)

Outre leur efficacité dans la contraception, on doit également tenir compte des autres bienfaits qu'offrent les contraceptifs oraux lorsqu'on conseille des patientes sur le choix d'une méthode de contraception.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Une augmentation du risque de survenue des effets indésirables graves ci-après a été associée à l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne)
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension artérielle
- Tumeurs bénignes du foie
- Affections de la vésicule biliaire

Les effets indésirables ci-après ont également été signalés chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.

- Les nausées et vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 % ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, les autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion.



- Autres effets indésirables :

Troubles gastro-intestinaux (p. ex., crampes ou ballonnements)

Métrorragie

Microrragie (*spotting*)

Modification du flux menstruel

Dysménorrhée

Aménorrhée pendant et après le traitement

Infertilité suivant l'arrêt du traitement

Œdème

Chloasme ou mélasme qui peuvent persister

Manifestations mammaires : sensibilité, augmentation de volume et sécrétion

Variations pondérales (en plus ou en moins)

Hyperplasie endocervicale

Diminution possible de la lactation lors de l'administration dans le postpartum immédiat

Ictère cholestatique

Migraine

Augmentation de volume des léiomyomes utérins

Éruption allergique

Dépression

Diminution de la glucotolérance

Moniliase vaginale

Syndrome du type prémenstruel

Intolérance aux lentilles cornéennes

Modification de la courbe cornéenne (accentuation)

Cataractes

Névrite optique

Thrombose rétinienne

Modifications de la libido

Chorée  
Modifications de l'appétit  
Symptômes du type cystite  
Rhinite  
Céphalées  
Nervosité  
Étourdissements  
Hirsutisme  
Perte de cheveux  
Érythème polymorphe  
Érythème noueux  
Éruption hémorragique  
Vaginite  
Porphyrie  
Insuffisance rénale  
Phénomène de Raynaud  
Troubles auditifs  
Syndrome hémolytique et urémique  
Pancréatite  
Thromboembolie artérielle

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

De nombreux cas d'ingestion d'estroprogestatifs par des enfants ont été signalés, et de légères nausées semblent être les seuls effets possibles. Le traitement doit se limiter à l'administration d'un laxatif, tel que du citrate de magnésie, afin d'éliminer le plus rapidement possible les substances non absorbées.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux il y a plus de 30 ans, de nombreux rapports ont fait état d'interactions médicamenteuses avec ces agents. Certains sont bien documentés et ont une importance clinique alors que d'autres sont moins bien documentés et ont une importance clinique douteuse ou inconnue. Il existe deux types principaux d'interactions entre les contraceptifs oraux et les médicaments pris simultanément. Premièrement, certains agents peuvent modifier (habituellement diminuer) l'efficacité des contraceptifs oraux. Deuxièmement, les contraceptifs oraux peuvent modifier l'efficacité d'autres médicaments ou en modifier les effets néfastes.

Les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux semblent plus probables et peut-être plus fréquentes aujourd'hui à cause de l'utilisation répandue des contraceptifs oraux à faible dose d'estrogène. Des facteurs confusionnels rendent difficile la détermination de la fréquence réelle et de l'importance thérapeutique de ces interactions. Il est admis qu'environ 1 p. 100 des femmes connaîtront des échecs en prenant des contraceptifs oraux. Ces échecs peuvent provenir d'une utilisation fautive des contraceptifs oraux (p. ex. ne pas prendre les contraceptifs oraux au même moment chaque jour, oublier d'en prendre, etc.). Certaines maladies (p. ex. diarrhées persistantes) peuvent également diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Un échec contraceptif lié à l'utilisation des contraceptifs oraux pourra également résulter de l'utilisation concomitante d'un autre médicament. La plupart des informations dont nous

disposons concernant les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux proviennent de rapports de cas et de données obtenues rétrospectivement. On manque d'études cliniques à cause du grand nombre de femmes à recruter et des considérations éthiques liées à ce genre d'étude. Par conséquent, les cliniciens doivent se borner à étudier les données disponibles en s'efforçant de bien les interpréter.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour la modification de l'efficacité des contraceptifs oraux :

- interférence avec l'absorption intestinale des contraceptifs oraux;
- augmentation du taux plasmatique de globuline liant les stéroïdes sexuels menant à une diminution de la concentration de stéroïdes actifs;
- compétition entre les contraceptifs oraux et un médicament pour une enzyme qui les métabolise tous deux;
- induction (ou inhibition) d'une enzyme microsomale hépatique qui peut augmenter (ou diminuer) la biotransformation des contraceptifs oraux;
- interférence avec la recirculation entérohépatique des métabolites stéroïdiens.

Les saignements intermenstruels ou un spotting imprévu peuvent indiquer une diminution de l'efficacité du contraceptif, qui peut aller jusqu'à entraîner une grossesse.

Les tableaux 2 et 3, à la fin de cette section, présentent les mécanismes proposés pour les interactions médicamenteuses connues ou présumées avec les contraceptifs oraux. Le tableau 2 porte sur les médicaments qui modifient l'efficacité des contraceptifs oraux. La plupart des anticonvulsivants, dont le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine et l'éthosuximide, ont été mis en cause dans l'échec des contraceptifs oraux.

Ces agents augmentent l'activité des enzymes microsomales hépatiques responsables de la biotransformation des contraceptifs oraux, qui provoquent une accélération de la biotransformation et une diminution de la concentration efficace des stéroïdes. On a également signalé qu'une augmentation de la globuline liant les stéroïdes sexuels se traduisait par une diminution de la concentration de progestérone libre. Comme ces anticonvulsivants sont souvent

prescrits à des femmes en âge de procréer, on recommande généralement à ces dernières de recourir à une autre méthode de contraception. Certains experts suggèrent d'utiliser des contraceptifs oraux renfermant au moins 50 mcg d'éthinylestradiol. On doit peser les avantages de cette approche et les comparer au risque accru d'effets néfastes comme l'apparition de troubles thromboemboliques. On n'a signalé aucune interaction entre l'acide valproïque et les contraceptifs oraux.

Des agents anti-infectieux ont également été mis en cause dans l'échec des contraceptifs oraux. La rifampine a été le premier médicament signalé comme interférant avec les contraceptifs oraux. Comme les anticonvulsivants, la rifampine est un inducteur d'enzymes microsomales hépatiques qui peut effectivement réduire le taux de stéroïdes. Un agent antifongique, la griséofulvine, peut également présenter des interactions semblables avec les contraceptifs oraux. On devrait aviser les femmes qui prennent en même temps des contraceptifs oraux et de la rifampine ou de la griséofulvine qu'il peut y avoir des interactions entre ces deux types de médicaments et leur suggérer d'autres méthodes contraceptives.

Les interactions présumées entre les contraceptifs oraux et les antibiotiques à large spectre sont peut-être plus controversées. Plusieurs des mécanismes susmentionnés peuvent intervenir. Certains agents anti-infectieux peuvent causer une induction d'enzymes microsomales hépatiques (comme avec la rifampine et la griséofulvine). Par ailleurs, les effets néfastes des antibiotiques, comme la diarrhée, peuvent accélérer le transit intestinal et diminuer l'absorption des contraceptifs oraux. Le troisième mécanisme a trait à l'effet des antibiotiques sur la flore bactérienne intestinale.

On sait qu'environ 60 p. 100 de l'éthinylestradiol est métabolisé lors de son premier passage dans le foie et que des dérivés conjugués sont excrétés dans la bile. Les bactéries intestinales hydrolysent les dérivés conjugués et libèrent de l'éthinylestradiol qui est ensuite réabsorbé. Les modifications de la flore intestinale provoquées par les antibiotiques pourraient réduire cette recirculation entérohépatique de l'éthinylestradiol.

On a rapporté plusieurs cas bien documentés de grossesse chez des femmes utilisant correctement des contraceptifs oraux qui ont pris en même temps des antibiotiques, notamment de l'ampicilline, d'autres pénicillines et de la tétracycline.

Des échecs contraceptifs ont également été signalés avec le chloramphénicol, l'isoniazide, la néomycine, la nitrofurantoïne, la pénicilline V, les sulfonamides, l'érythromycine et le cotrimoxazole. Le nombre de cas signalés compte tenu de la quantité de femmes qui prennent des contraceptifs oraux est faible. Toutefois, même si quelques femmes seulement sont touchées, cela ne diminue en rien les incidences cliniques de cette interaction. Comme de nombreuses femmes prenant des contraceptifs oraux sont susceptibles de se voir prescrire des antibiotiques à l'occasion, la controverse s'étend également à la façon de conseiller ces femmes. Des experts estiment qu'il ne faut pas recommander d'utiliser une autre forme de contraception lorsque le traitement aux antibiotiques est court. D'autres croient que puisqu'il y a un risque potentiel d'interaction et qu'il est impossible de prédire quelles sont les femmes susceptibles d'y être exposées, il faut avertir toutes les femmes du risque d'interaction et recommander des méthodes additionnelles de contraception. Il faut également avertir les femmes qui doivent subir un traitement aux antibiotiques à long terme, comme celles qui prennent de la tétracycline contre l'acné.

Il existe certains médicaments ou classes de médicaments dans le tableau 2 pour lesquels les preuves concernant la réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux sont douteuses.

Les données les plus récentes sur l'interaction entre les contraceptifs oraux et le clofibrate indiquent que les contraceptifs oraux réduisent probablement davantage l'efficacité du clofibrate que le contraire (*voir le tableau 3, sous Hypcholestérolémiant*s). Il en est probablement de même des analgésiques, en ce sens que les contraceptifs oraux réduisent en fait l'efficacité de l'aspirine et de l'acétaminophène (*voir le tableau 3, sous Antipyrétiques*). On a signalé que l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux et de la phénylbutazone pouvait se traduire par une augmentation du taux de saignements intermenstruels. Bien qu'on ait déjà signalé que les antihistaminiques pouvaient réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, les résultats d'une étude

pharmacocinétique sur les contraceptifs oraux, la doxylamine et la diphénhydramine ne l'ont pas corroboré. Les antimigraineux dans le tableau 2 désignent principalement les préparations à base d'ergotamine qui renferment également des barbituriques. Comme on l'a mentionné précédemment pour les anticonvulsivants, les barbituriques peuvent accélérer la biotransformation des contraceptifs oraux et réduire leur efficacité.

Il faut mentionner que certains médicaments peuvent en fait augmenter l'action et/ou la concentration plasmatique des contraceptifs oraux. La littérature nous fournit peu de données sur ce type d'interactions, peut-être parce que les interactions sont susceptibles d'accroître l'efficacité des contraceptifs oraux. Toutefois, il ne faut pas écarter la possibilité d'une toxicité accrue des contraceptifs oraux. Deux interactions susceptibles de se produire valent d'être mentionnées. Lorsque la vitamine C et les contraceptifs oraux sont administrés en même temps, on observe une augmentation des taux plasmatiques d'éthinylestradiol. Cette situation ne devrait pas présenter de problème à moins que la femme ne cesse de prendre régulièrement de la vitamine C, ce qui pourrait faire chuter la concentration des stéroïdes dans le plasma.

L'acétaminophène peut également augmenter la concentration d'éthinylestradiol en diminuant sa biotransformation lors de l'absorption. Encore là, aucune manifestation clinique n'est à craindre, à moins qu'une femme ne cesse brusquement de prendre des doses élevées d'acétaminophène. On recommande aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux en même temps que de la vitamine C ou de l'acétaminophène de diminuer graduellement la dose de ces médicaments si elles doivent cesser d'en prendre.

Comme on le voit dans le tableau 3, les contraceptifs oraux peuvent influencer sur l'efficacité d'autres médicaments. Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la concentration de certains facteurs de coagulation et réduire les taux d'antithrombine III, diminuant ainsi les effets des anticoagulants. Paradoxalement, les contraceptifs oraux peuvent également augmenter les effets des anticoagulants. Il est probablement préférable d'éviter l'utilisation concomitante de ces médicaments. Les contraceptifs oraux peuvent également avoir un effet sur la concentration de théophylline dans le sang. Lorsque ces médicaments sont pris en même temps, on observe une diminution de 30 à 40 p. 100 de la clairance de la théophylline à cause d'une diminution de l'oxydation par les cytochromes P450 et P448. Cet effet est plus important chez les fumeuses à

cause de l'induction de la biotransformation de la théophylline. L'usage du tabac à lui seul peut se traduire par une augmentation des effets néfastes des contraceptifs oraux sur l'appareil cardiovasculaire. Le métabolisme de l'alcool est également touché chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Ces dernières éliminent l'éthanol moins rapidement, car jusqu'à 25 p. 100 de l'éthanol est métabolisé par des enzymes microsomales hépatiques. On recommande donc aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux de ne pas augmenter leur consommation d'alcool.

En conclusion, les contraceptifs oraux sont parmi les médicaments les plus couramment utilisés au monde : environ 60 à 70 millions de femmes les utilisent. Bien que les contraceptifs oraux soient très sûrs, ils peuvent présenter des interactions avec de nombreux autres médicaments, des interactions qui peuvent être à l'origine de grossesses non désirées. Lorsqu'on considère les multiples combinaisons de médicaments possibles, les effets pharmacologiques complexes des contraceptifs oraux et les taux d'échec d'environ 1 p. 100 qui leur sont associés, la situation ne peut que se compliquer davantage.

Le rôle des médecins et des pharmaciens est évidemment de bien renseigner les femmes, de discuter de toutes les implications de l'utilisation des contraceptifs oraux et d'être sensibles à leurs préoccupations.

Il faut recueillir toutes les données concernant les médicaments pris par la patiente et ses maladies antérieures, et mesurer, le cas échéant, les concentrations sanguines des médicaments pouvant présenter des interactions avec les contraceptifs oraux. Étant donné les doutes qui entourent bon nombre de ces interactions médicamenteuses, il est très important d'individualiser le traitement.



**Tableau 2\***

**Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux**

<b>Classe de composé</b>	<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme proposé</b>	<b>Intervention suggérée</b>
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Accélération de la biotransformation des estrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 mcg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Pénicilline	Hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Cotrimoxazole	Perturbation de la circulation entérohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifampine	Accélération de la biotransformation des progestatifs. Accélération soupçonnée de la biotransformation des estrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamidés Tétracycline	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique, à l'exception des tétracyclines.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder la biotransformation des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholestatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible de la biotransformation hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Diminution des triglycérides et du cholestérol sériques entraînant une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament.  Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.

Autres médicaments	Phénylbutazone** Antihistaminiques** Analgésiques ** Antimigraineux** Vitamine E	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
--------------------	--	---	--

\*Adapté de Dickey R.P. (éd) : *Managing Contraceptive Pill Patients*. 5<sup>e</sup> édition. Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

\*\*Référence au texte antérieur à la page 3.

**Tableau 3\***

**Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux**

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Adrénérique alpha-II	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certains patients toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crise chez les épileptiques.	Utiliser une autre méthode.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des estroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Mesurer la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	Les estrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'estrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement de sa biotransformation).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération de la biotransformation et de la clairance rénale.	Il sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Ralentissement de la biotransformation.	Diminuer la dose du médicament.
	Aspirine	L'aspirine peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à court terme.	Les patientes recevant un traitement à long terme à l'aspirine peuvent nécessiter qu'on augmente la dose.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, on peut observer un état d'hypercoagulabilité parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.

Anti-VHC	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir Dasabuvir	Possibilité d'accroissement du risque d'élévation du taux d'ALAT	L'usage concomitant est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).
----------	--	--	---

**Tableau 3\***

**Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux (suite)**

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les estrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération de la biotransformation de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Les contraceptifs oraux peuvent agir comme antagonistes. Ils peuvent également accélérer la biotransformation du clofibrate.	Il faudra éventuellement augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation importante des taux sériques.	Il faudra éventuellement diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient la biotransformation de l'acide folique.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépididine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement de la biotransformation de la mépididine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables.	Les estrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération de la biotransformation).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Vitamine B <sub>12</sub>		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B <sub>12</sub> dans le sérum.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.

\*Adapté de Dickey R.P. (éd) : *Managing Contraceptive Pill Patients*, 5<sup>e</sup> édition, Creative Informatics Inc., Durant, Oklahoma, 1987.

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réponse de l'organisme à chacun des médicaments. La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible teneur hormonale. Il est important de vérifier tous les médicaments d'ordonnance ou en vente libre que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Pendant l'usage concomitant de DEMULEN et de substances pouvant entraîner une diminution de la concentration sérique d'éthinylestradiol, on recommande d'utiliser, en plus de la prise régulière de DEMULEN, une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale (comme des condoms et un spermicide). En cas d'usage prolongé de telles substances, il ne faudrait pas considérer le contraceptif oral combiné comme l'agent contraceptif principal.

Les médicaments suivants sont également susceptibles d'interagir avec DEMULEN : ritonavir, indinavir, millepertuis, flunarizine, topiramate, lamotrigine, rifabutine, fluconazole, atorvastatine, dexaméthasone et modafinil.

L'emploi concomitant de DEMULEN et d'une association ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir, administrée ou non avec de la ribavirine, peut accroître le risque d'élévation du taux d'ALAT (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE : Hépatite C). En conséquence, les utilisatrices de COC doivent opter pour une autre méthode de contraception (p. ex., des contraceptifs contenant uniquement un progestatif ou des méthodes non hormonales) avant d'entreprendre un traitement associant des anti-VHC tels que l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir ou le dasabuvir, avec ou sans ribavirine. L'utilisation d'un COC peut reprendre 2 semaines après la fin du traitement médicamenteux anti-VHC.

## ADMINISTRATION

### A. DISTRIBUTEUR DE 21 JOURS

Avec ce type de contraceptif, la patiente prend des comprimés pendant 21 jours et n'en prend pas pendant 7 jours. La patiente ne doit pas passer plus de 7 jours de suite sans prendre de comprimé.

1. **Le premier jour des règles de la patiente (saignements) est le premier jour du cycle.** Le médecin peut conseiller à la patiente de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de ses règles. Si ses règles commencent un dimanche, la patiente doit commencer à prendre ses comprimés ce jour-là.
2. Le distributeur doit être étiqueté correctement avant la prise du premier comprimé. Le distributeur est étiqueté de sorte que le premier comprimé soit pris un dimanche. Si la patiente commence un autre jour qu'un dimanche, elle doit utiliser les autocollants Flexi-début<sup>MC</sup> fournis pour identifier le jour correspondant. Pour ce faire, la patiente n'a qu'à détacher l'autocollant correspondant au jour voulu et à l'appliquer par-dessus les jours imprimés sur la carte.
3. La patiente doit prendre un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours; **ensuite, elle ne prend aucun comprimé pendant 7 jours.** Elle commence un nouveau distributeur le huitième jour. La patiente aura probablement ses règles au cours de la période de 7 jours durant laquelle elle ne prend pas de comprimé.

(Les saignements peuvent être plus légers et de plus courte durée que ceux que la patiente a habituellement.)

## B. DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS

Avec ce type de contraceptif, la patiente prend 21 comprimés qui contiennent des hormones et 7 qui n'en contiennent pas.

1. **Le premier jour des règles de la patiente (saignements) est le premier jour du cycle.**  
Le médecin peut conseiller à la patiente de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de ses règles. Si ses règles commencent un dimanche, la patiente doit commencer à prendre ses comprimés ce jour-là.
2. Le distributeur doit être étiqueté correctement avant la prise du premier comprimé. Le distributeur est étiqueté de sorte que le premier comprimé soit pris un dimanche. Si la patiente commence un autre jour qu'un dimanche, elle doit utiliser les autocollants Flexi-début<sup>MC</sup> fournis pour identifier le jour correspondant. Pour ce faire, elle n'a qu'à détacher l'autocollant correspondant au jour voulu et à l'appliquer par-dessus les jours imprimés sur la carte.
3. La patiente doit prendre un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Elle commence un nouveau distributeur le jour suivant, **en prenant soin de ne pas sauter de jours**. Les règles de la patiente devraient survenir au cours des 7 derniers jours du distributeur.

## QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **La patiente doit prendre un comprimé à peu près à la même heure chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide.**
  - La patiente devrait essayer d'associer la prise des comprimés à une activité régulière comme un repas ou le coucher.

- La patiente ne doit pas sauter de comprimés même si elle a des saignements entre ses règles ou qu'elle a des nausées.
- La patiente ne doit pas sauter de comprimés même si elle n'a pas de relations sexuelles fréquentes.

## 2. Lorsque la patiente a terminé un distributeur

- **21 comprimés**

**La patiente doit attendre 7 jours** avant d'en commencer un autre. Elle aura ses règles durant cette semaine-là.

- **28 comprimés**

La patiente doit commencer le nouveau distributeur **le jour suivant**. Elle doit prendre un comprimé chaque jour. Elle ne doit pas sauter de journée entre les deux distributeurs.

## PRÉSENTATION

Offert en distributeurs de 21 jours (contenant 21 comprimés actifs).

Également offert en distributeurs de 28 jours (contenant 21 comprimés actifs et 7 comprimés inactifs).

### **Comprimés actifs**

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, enrobés, de 6,0 mm de diamètre, portant l'impression « SEARLE 930 » sur une face et contenant 2 mg de diacétate d'éthinodiol et 0,03 mg (30 mcg) d'éthinylestradiol.

### **Comprimés inactifs**

Comprimés de couleur pêche portant l'impression « SEARLE » sur une face et « P » sur l'autre.

### **Ingrédients non médicinaux**

Comprimés actifs :

Amidon de maïs, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyvidone, phosphate monosodique, phosphate disodique anhydre et dioxyde de titane.

Comprimés inactifs (placebos) :

Laque FD et C jaune n° 6, lactose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.



## Références

1. Back, D.J. and M.L.E. Orme. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinetics*, 1990, 18: 472-484.
2. Dickey, R.P. Managing Contraceptive Pill Patients, 7th edition. Edited by A.A. Yuzpe. Essential Medical Information Systems (EMS) Canada, 1993.
3. Fazio, A. Oral Contraceptive drug interactions: important considerations. *South Med J*, 1991, 84: 997-1002.
4. Hansten, P.D. and J. R. Horn. Drug Interactions and Updates. Applied Therapeutics Inc., Vancouver, Washington, U.S., 1990.
5. Hatcher, R. A., F. Stewart, J. Trussell *et al.* Contraceptive Technology, 15th edition. Irvington Publishers Inc., New York, 1990.
6. Tatro, D.S. Drug Interaction Facts: Facts and Comparisons. Wolters Klumer Co., St. Louis, MO, 1992.
7. Zuccero, F. J. and M. J. Hogan. Evaluations of Drug Interactions. PDS Publishing Company, St. Louis, MO, 1992.
8. Stockely, I.H. ed. Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications, London, 1991.
9. Halperin, J.A., exec. dir. USP DI, Drug Information for the Health Care Professional. The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Maryland, 1993.
10. Shenfield, G.M. Oral contraceptives: Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf*, 1993, 9: 21-37.
11. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus*. 1992 1:199-203.
12. Kwaan HC, Ganguly P. Introduction: thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome *Semin Hematol*. 1997;34(2):81-9.
13. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and post partum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertension*. 1994;3:436-45.

14. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev.* 1993 Jun;14(6):218-24.
15. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1987 Dec;9(6):627-31.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle cell disease. Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
17. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
18. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. *Nurse Pract.* 1989 Sep;14(9):9-10, 2-3, 6.
19. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res.* 1995 Aug;27(8):379-83.
20. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):797-803.
21. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
22. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital J Neurol Sci.* 1987 Aug;8(4):383-6.
23. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
24. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
25. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol.* 1968 Jul;80(7):456-8.
26. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. Summary of contraindications to oral contraceptives New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr<sup>r</sup>DEMULEN\* 30**  
(comprimés renfermant 2 mg de diacétate d'éthinodiol et 0,03 mg d'éthinylestradiol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de DEMULEN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DEMULEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

DEMULEN 30 est utilisé pour la prévention de la grossesse.

**Les effets de ce médicament :**

DEMULEN est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) contenant deux hormones sexuelles féminines (éthinylestradiol et diacétate d'éthinodiol). DEMULEN s'est révélé très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il a été pris conformément aux directives du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que la prise de contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans. Le risque de grossesse augmente si le contraceptif oral est utilisé incorrectement.

**Les contraceptifs oraux agissent en inhibant la libération mensuelle d'un ou de plusieurs ovules par les ovaires. Certaines études ont révélé des modifications de l'endomètre (revêtement de l'utérus) et du mucus produit par le col utérin (ouverture de l'utérus) lors de l'utilisation de contraceptifs oraux.**

**Efficacité des contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux combinés (comme DEMULEN) ont un taux d'efficacité contraceptive supérieur à 99 % lorsque :

- les comprimés sont pris **DE LA MANIÈRE INDIQUÉE**, et que
- la quantité d'œstrogène est d'au moins 20 µg.

Un taux d'efficacité de 99 % signifie que sur 100 femmes prenant la pilule pendant 1 an, une deviendra enceinte.

**Autres moyens de prévenir la grossesse**

Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux, mais lorsqu'elles sont utilisées correctement, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes. Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé avec différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en 1 an.

**Nombre de grossesses signalées par an chez 100 femmes**

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (mousse ou gelée)	1 à 6
Minipilule (contenant uniquement un progestatif)	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (mousse ou gelée)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient largement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une méthode de contraception donnée avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas au stérilet, lequel est implanté dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant dans les valeurs les plus basses parmi les valeurs mentionnées. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent davantage vers le milieu des valeurs mentionnées.

Utiliser les méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux ou le stérilet nécessite plus d'efforts que le simple fait de prendre un comprimé chaque jour, mais de nombreux couples le font avec succès.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. On peut observer des effets secondaires graves chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin pourra vous dire si vous présentez certains facteurs susceptibles de vous exposer à un risque. L'utilisation d'un contraceptif oral doit toujours être supervisée par un médecin.

Ne prenez pas DEMULEN dans les cas suivants :

- présence ou antécédents de thrombophlébite (inflammation des veines) ou de troubles thromboemboliques tels que caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- présence ou antécédents d'affections vasculaires cérébrales telles qu'un accident vasculaire cérébral.
- présence ou antécédents d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, de crise cardiaque ou de douleurs à la poitrine;
- jaunisse ou maladie évolutive du foie; présence ou antécédents de tumeurs du foie bénignes ou malignes;
- antécédents ou présence présumée ou confirmée de cancer du sein ou des organes reproducteurs;
- antécédents ou présence présumée ou confirmée de tumeur causée par la prise de produits renfermant des œstrogènes;
- saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- perte de la vue causée par une atteinte des vaisseaux sanguins de l'œil;
- grossesse confirmée ou présumée;
- maladie des valvules cardiaques accompagnée de complications;
- battements cardiaques irréguliers;
- migraines accompagnées de troubles visuels ou sensoriels;
- diabète ayant des répercussions sur la circulation sanguine;
- hypertension artérielle (haute pression) sévère;
- présence ou antécédents de pancréatite (inflammation du pancréas) accompagnée de taux élevés de gras dans le sang;
- réaction allergique au diacétate d'éthinodiol, à l'éthinylestradiol ou à tout autre ingrédient de DEMULEN (*voir **Les ingrédients non médicinaux importants***);
- anomalies connues de la coagulation sanguine qui augmentent le risque de caillots;
- taux sanguins très élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- tabagisme important (plus de 15 cigarettes par jour) et âge supérieur à 35 ans
- vous devez subir bientôt une intervention chirurgicale majeure;
- allègement prolongé;
- vous employez des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC), qui incluent en association l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine.

**Les ingrédients médicinaux :**

Diacétate d'éthinodiol et éthinylestradiol.

**Les ingrédients non médicinaux importants :**

**DEMULEN 30 :** amidon de maïs, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyvidone, phosphate monosodique, phosphate disodique anhydre et dioxyde de titane.  
**Comprimés placebos :** laque FD et C jaune n° 6, lactose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

**La présentation :**

**DEMULEN 30 :** Un comprimé blanc, rond, biconvexe, enrobé, de 6,0 mm de diamètre, porte l'impression « SEARLE 930 » sur une face et contient 2 mg de diacétate d'éthinodiol et 0,03 mg (30 mcg) d'éthinylestradiol. Les comprimés inactifs de couleur pêche portent l'impression « SEARLE » sur une face et « P » sur l'autre.

Offert en distributeurs de 21 jours (contenant 21 comprimés actifs).

Également offert en distributeurs de 28 jours (contenant 21 comprimés actifs et 7 comprimés inactifs).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

Le tabagisme accroît le risque d'effets secondaires graves touchant le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Vous ne devriez pas utiliser un contraceptif oral si vous fumez.

Les contraceptifs oraux **ne protègent pas** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms **en plus des contraceptifs oraux**.

Il y a d'autres facteurs que votre médecin voudra surveiller de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une autre méthode de contraception que les contraceptifs oraux.

**Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez DEMULEN 30.**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DEMULEN si :**

- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez des antécédents de jaunisse ou d'autre maladie du foie;
- vous faites de l'hypertension (haute pression);
- vous avez des migraines et des maux de tête;

- un membre de votre famille ou vous-même faites du diabète;
- vous portez des lentilles cornéennes;
- vous avez des antécédents familiaux de maladie du sein (p. ex., bosses dans les seins) ou de cancer du sein;
- vous avez des fibromes utérins;
- vous avez des antécédents de troubles émotionnels, en particulier la dépression;
- vous présentez des troubles métaboliques ou endocriniens ou une anomalie du métabolisme du calcium et du phosphore;
- vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde ou de synovite;
- vous souffrez d'œdème angioneurotique héréditaire ou avez des antécédents d'œdème angioneurotique (enflure de certaines parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires);
- vous avez un taux anormal de gras dans le sang (taux de cholestérol ou de triglycérides élevé);
- vous fumez;
- vous avez une maladie du cœur ou des reins;
- vous êtes épileptique;
- vous avez une maladie de la vésicule biliaire ou du pancréas;
- vous avez des antécédents familiaux de caillots de sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux;
- vous avez des saignements vaginaux irréguliers et persistants;
- vous faites de l'embonpoint;
- vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé;
- vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique;
- vous êtes atteinte de drépanocytose;
- vous avez un trouble touchant les valvules du cœur ou des battements cardiaques irréguliers;
- vous êtes atteinte d'hépatite C.

Si vous prenez DEMULEN et détectez une masse quelconque dans vos seins, prévenez-en votre médecin.

Si vous devez subir une chirurgie non urgente **majeure**, informez votre chirurgien que vous prenez DEMULEN. Vous devriez discuter avec lui de la possibilité d'interrompre la prise de DEMULEN 4 semaines avant l'intervention chirurgicale ainsi que

pendant un certain temps après l'intervention ou pendant la période d'alitement qui suit.

Si vous devez subir un prélèvement sanguin aux fins d'analyses de laboratoire, veuillez en aviser votre médecin, étant donné que les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses sanguines.

DEMULEN ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers afin de déceler tout effet secondaire. Durant ces visites, votre médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un test de Papanicolaou (communément appelé *Pap test*). Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial, puis au moins une fois l'an par la suite. Prenez DEMULEN uniquement sur l'avis du médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Vous devez suivre les instructions à la lettre, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Des saignements plus ou moins abondants peuvent survenir entre les règles lors de la prise de contraceptifs oraux, en particulier au cours des trois premiers mois du traitement. Si les saignements persistent ou réapparaissent, consultez votre médecin. Les femmes qui ont des antécédents d'aménorrhée (absence de règles) ou d'oligoménorrhée (règles irrégulières ou peu fréquentes) pourraient ne plus avoir d'ovulations ou de règles lorsqu'elles cessent de prendre leur contraceptif oral.

### Risques associés aux contraceptifs oraux

#### 1. Troubles circulatoires (y compris les caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots de sang sont l'effet secondaire grave le plus fréquent des contraceptifs oraux. Ils peuvent se former en plusieurs endroits du corps.

- Dans le cerveau, un caillot peut causer un accident vasculaire cérébral.
- Dans un vaisseau sanguin du cœur, il peut entraîner une crise cardiaque.
- Dans les jambes et le bassin, il peut se détacher et aller se loger dans un poumon, provoquant une embolie pulmonaire.
- Dans un vaisseau sanguin alimentant un bras ou une jambe, il peut causer des lésions dans le membre ou entraîner la perte du membre.

Ces manifestations peuvent toutes entraîner la mort ou une invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans

les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut causer la cécité ou une altération de la vue.

La fréquence de caillots de sang est plus élevée chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux. Bien que le risque de formation de caillots augmente avec l'âge chez toutes les femmes, utilisatrices ou non-utilisatrices de contraceptifs oraux, le risque semble plus élevé chez les utilisatrices, quel que soit leur âge. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'estrogène contenue dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser une dose d'estrogène aussi faible que possible.**

## 2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge croissant et des antécédents de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir mené à terme une première grossesse à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent être exposées à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers 50 ans. Il peut s'agir d'utilisatrices de longue date (plus de 8 ans) ou de femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, les contraceptifs oraux peuvent accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie de la femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent faibles; cependant, toutes les femmes devraient se faire examiner les seins annuellement par un médecin.

Les femmes qui présentent les affections suivantes doivent être examinées chaque année par leur médecin, et ce, quelle que soit la méthode de contraception qu'elles utilisent :

- des antécédents de cancer du sein dans la famille;
- des nodules ou épaissements dans les seins;
- un écoulement mamelonnaire.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

## 3. Cancer du col de l'utérus

Bien que certaines études aient révélé une fréquence plus élevée du cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, cette observation pourrait être liée à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs oraux. Toutefois, il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

## 4. Dangers pour le fœtus si des contraceptifs oraux sont utilisés par la mère durant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux, parce que ceux-ci pourraient nuire au développement du fœtus. Un risque accru de diverses anomalies touchant notamment le cœur et les membres a été associé à la prise d'hormones sexuelles, y compris les contraceptifs oraux, pendant la grossesse. De plus, les fœtus de sexe féminin dont la mère a reçu du DES (diéthylstilbestrol, un estrogène) durant la grossesse risquent par la suite de souffrir d'un cancer du vagin ou du col de l'utérus pendant l'adolescence ou au début de l'âge adulte. On a signalé aussi des anomalies urinaires et génitales chez les fœtus de sexe masculin ainsi exposés. Il est possible, bien que cela n'ait pas été démontré, que d'autres estrogènes, tels ceux qui sont utilisés dans les contraceptifs oraux, pris pendant la grossesse aient les mêmes effets sur l'enfant par la suite.

Il n'existe pas non plus de preuve concluante que les contraceptifs oraux pris immédiatement avant la grossesse nuisent par la suite au développement du fœtus. Quand la femme cesse de prendre des contraceptifs oraux pour concevoir, son médecin peut lui recommander d'adopter provisoirement une autre méthode de contraception, jusqu'aux premières règles naturelles. On peut ainsi dater la grossesse avec plus de précision.

## 5. Maladies de la vésicule biliaire et tumeurs du foie

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent un risque accru de maladie de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après 4 ou 5 ans d'utilisation.

L'utilisation de contraceptifs oraux à court et à long terme a également été associée à la croissance de tumeurs du foie bénignes ou malignes. Ces tumeurs sont **extrêmement** rares.

Les tumeurs bénignes ne se propagent pas, mais elles peuvent se rompre, entraînant une hémorragie interne parfois mortelle.

**6. Utilisation pendant la grossesse**

Ne prenez pas de contraceptifs oraux si vous pensez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre, mais ils peuvent nuire au développement normal du fœtus.

**7. Grossesse après l'arrêt d'un contraceptif oral**

Si vous cessez de prendre des contraceptifs oraux, vous aurez vos règles. Avant de concevoir, vous devriez attendre les règles suivantes, soit de 4 à 6 semaines plus tard. Demandez à votre médecin de vous recommander une autre méthode de contraception en attendant.

**8. Utilisation après un accouchement, une fausse couche ou un avortement**

Après un accouchement, une fausse couche ou avortement thérapeutique, votre médecin vous indiquera quel est le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs oraux.

**9. Utilisation pendant l'allaitement**

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de commencer à prendre un contraceptif oral. On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Les effets à long terme sur le développement de l'enfant sont inconnus. On a toutefois signalé des cas de gonflement des seins chez des enfants allaités. Vous devriez utiliser une autre méthode de contraception si vous allaitez. N'envisagez l'utilisation d'un contraceptif oral qu'une fois votre enfant sevré.

sulfamidés, tétracyclines, troléandomycine, rifabutine)

- Antifongiques (griséofulvine, fluconazole)
- Hypocholestérolémiant (clofibrate, atorvastatine)
- Sédatifs et hypnotiques (benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate, chlordiazépoxyde, lorazépam, oxazépam, diazépam)
- Antiacides
- Adrénorégulateurs alpha-II (clonidine)
- Médicaments antidiabétiques (hypoglycémiant oraux et insuline)
- Antihypertenseurs (guanéthidine, méthyldopa et bêtabloquants)
- Antipyrétiques (acétaminophène, antipyrine, aspirine)
- Bêtamimétiques (isoprotérénol)
- Corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone)
- Tranquillisants de type phénothiazine (toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables)
- Médicaments contre le VIH (ritonavir, indinavir)
- Bronchodilatateurs (théophylline)
- Stimulants (modafinil)
- Antidépresseurs tricycliques (clomipramine)
- Autres médicaments : phénylbutazone, antihistaminiques, analgésiques, antimigraineux, anticoagulants, acide aminocaproïque, vitamine E, vitamine B<sub>12</sub>, vitamine C, cyclosporine, acide folique, mépéridine, millepertuis, flunarizine
- Médicaments utilisés contre le virus de l'hépatite C (VHC), comme l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir, administrés ou non avec de la ribavirine.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

L'administration simultanée de DEMULEN et d'autres médicaments peut réduire l'efficacité de chacun des médicaments. Avant de prendre DEMULEN, il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou en vente libre.

**Médicaments qui peuvent interagir avec DEMULEN :**

- Anticonvulsivants (carbamazépine éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne primidone, topiramate, lamotrigine)
- Antibiotiques (ampicilline, cotrimoxazole, pénicilline, rifampicine, chloramphénicol, métronidazole, néomycine, nitrofurantoïne,

La caféine et l'alcool peuvent également nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux.

Pendant l'usage concomitant de DEMULEN et de substances susceptibles de nuire à son efficacité, on recommande d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire non hormonale en plus de la prise régulière de DEMULEN. En cas d'usage prolongé de ce genre de substances, il ne faudrait pas considérer le contraceptif oral comme l'agent contraceptif principal. Après l'arrêt des substances pouvant interagir avec DEMULEN, on recommande l'utilisation d'une méthode contraceptive auxiliaire non hormonale pendant au moins 7 jours.

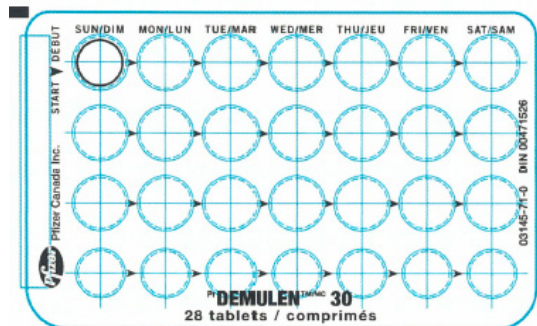
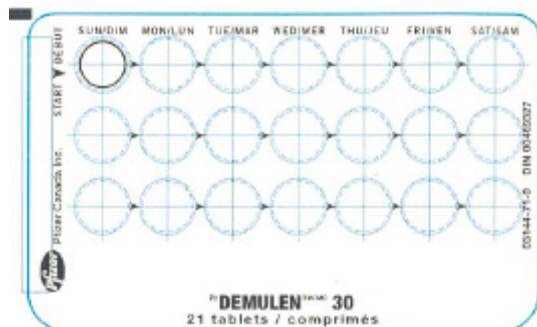
*Cette liste de médicaments susceptibles d'interagir avec DEMULEN n'est pas complète. Consultez votre*

médecin pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle :

- Lisez les instructions qui suivent :
  - avant de commencer à prendre la pilule et
  - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
- Vérifiez si votre distributeur contient 21 ou 28 comprimés :
  - DISTRIBUTEUR DE 21 COMPRIMÉS : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant 3 semaines, et aucun comprimé à prendre pendant 1 semaine
  - OU
  - DISTRIBUTEUR DE 28 COMPRIMÉS : 21 comprimés actifs (avec hormones) à prendre chaque jour pendant 3 semaines et 7 comprimés inactifs (sans hormones) « à prendre chaque jour pendant 1 semaine



- Il est recommandé d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex., des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) durant les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation du contraceptif oral. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos comprimés, le temps de vous y habituer.

4. Si vous devez recevoir un traitement médical, quel qu'il soit, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez un contraceptif oral.

5. Beaucoup de femmes ont de légers saignements ou des nausées au cours des trois premiers mois. Si vous avez mal au cœur, n'arrêtez pas de prendre DEMULEN; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si votre état ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou passez à votre clinique.

6. Le fait d'oublier de prendre vos comprimés peut également causer de légères pertes de sang, même si vous prenez plus tard les comprimés oubliés. Vous pouvez également avoir des nausées les jours où vous prenez deux comprimés pour compenser un oubli.

7. Si vous négligez de prendre vos comprimés, à quelque moment que ce soit, vous pouvez devenir enceinte. Vous courez le plus grand risque de tomber enceinte :

- lorsque vous commencez un distributeur en retard; ou
- lorsque vous négligez de prendre des comprimés au début ou à la toute fin du distributeur.

8. Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos comprimés, et
- un autre distributeur plein.

9. Si vous avez des vomissements ou de la diarrhée, ou que vous prenez certains médicaments, notamment des antibiotiques, votre contraceptif oral sera peut-être moins efficace. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou vous rendre à votre clinique.

10. Si vous oubliez plus d'un comprimé deux mois de suite, discutez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique des moyens qui pourraient faciliter la prise des comprimés ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. Si vous ne trouvez pas dans le présent feuillet la réponse à vos questions, appelez votre médecin ou le personnel de votre clinique.

Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre des contraceptifs oraux pour s'accorder une période de repos.



**Quand commencer le premier distributeur DEMULEN :**

**Assurez-vous de lire les instructions qui suivent :**

- avant de commencer à prendre la pilule; et
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique quel est le meilleur jour pour commencer votre premier distributeur, lequel peut contenir 21 comprimés (schéma de 21 jours) ou 28 comprimés (schéma de 28 jours).

**A. Schéma de 21 jours :**

Avec ce type de contraceptif, vous prenez les comprimés pendant 21 jours, puis vous cessez pendant 7 jours. Vous ne devez pas passer plus de 7 jours de suite sans prendre de comprimé.

1. **Le premier jour de vos règles (saignement) est le premier jour de votre cycle.** Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, commencez à prendre les comprimés ce jour-là.

2. Le distributeur doit être étiqueté correctement avant la prise du premier comprimé. Le distributeur est étiqueté de sorte que le premier comprimé soit pris un dimanche. Si vous commencez un autre jour qu'un dimanche, vous devez utiliser les autocollants fournis pour identifier le jour correspondant. Pour ce faire, vous n'avez qu'à détacher l'autocollant correspondant au jour voulu et à l'appliquer par-dessus les jours imprimés sur la carte.

3. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours. **Ensuite, ne prenez aucun comprimé pendant 7 jours.** Commencez un nouveau distributeur le 8<sup>e</sup> jour. Vous aurez probablement vos règles au cours de la période de 7 jours durant laquelle vous ne prenez pas de comprimé. (Les saignements peuvent être plus légers et de plus courte durée que ceux que vous avez habituellement.)

**B. Schéma de 28 jours**

Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 comprimés qui contiennent des hormones, et 7 qui n'en contiennent pas.

1. **Le premier jour de vos règles (saignement) est le premier jour de votre cycle.** Votre médecin peut vous conseiller de

commencer à prendre les comprimés le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de vos règles. Si vos règles débutent un dimanche, commencez à prendre les comprimés ce jour-là.

2. Le distributeur doit être étiqueté correctement avant la prise du premier comprimé. Le distributeur est étiqueté de sorte que le premier comprimé soit pris un dimanche. Si vous commencez un autre jour qu'un dimanche, vous devez utiliser les autocollants fournis pour identifier le jour correspondant. Pour ce faire, vous n'avez qu'à détacher l'autocollant correspondant au jour voulu et à l'appliquer par-dessus les jours imprimés sur la carte.

3. Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant, **en prenant soin de ne pas sauter de jours.** Vos règles devraient survenir au cours des 7 derniers jours d'utilisation du distributeur.

**Que faire durant le mois**

1. **Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide.**

- Essayez d'associer la prise de votre comprimé avec une activité régulière comme un repas ou le coucher.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous avez des saignements entre vos règles ou des nausées.
- Ne sautez pas de comprimés même si vous n'avez pas de relations sexuelles fréquentes.

2. **Lorsque vous avez terminé un distributeur de :**

- **21 comprimés : attendez 7 jours** avant d'en commencer un autre. Vous aurez vos règles durant cette semaine-là.
- **28 comprimés :** Commencez le nouveau distributeur **le jour suivant.** Prenez un comprimé chaque jour. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

**Surdose :**

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

De nombreux cas d'ingestion d'estroprogestatifs par des enfants ont été signalés, et de légères nausées

semblent être les seuls effets possibles. Le traitement doit se limiter à l'administration d'un laxatif, tel que du citrate de magnésie, afin d'éliminer le plus rapidement possible les substances non absorbées.

**Dose oubliée :**

Le tableau ci-dessous vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier un ou plusieurs comprimés. Dans la colonne correspondant au début de votre cycle, lisez les instructions correspondant au nombre de comprimés que vous avez oubliés.

CYCLE DÉBUTANT UN DIMANCHE	CYCLE DÉBUTANT UN AUTRE JOUR
<p><b>OUBLI D'UN COMPRIMÉ</b> Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.</p>	<p><b>OUBLI D'UN COMPRIMÉ</b> Prenez-le aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux comprimés le même jour.</p>
<p><b>OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE</b> <b>Durant les deux premières semaines :</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. <b>Durant la troisième semaine :</b> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <b>SI VOUS N'AVEZ PAS DE RÈGLES DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p><b>OUBLI DE DEUX COMPRIMÉS DE SUITE</b> <b>Durant les deux premières semaines :</b> 1. Prenez deux comprimés le jour où vous constatez l'oubli, et deux comprimés le jour suivant. 2. Ensuite, prenez un comprimé par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. <b>Durant la troisième semaine :</b> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <b>SI VOUS N'AVEZ PAS DE RÈGLES DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b></p>

<p><b>OUBLI DE TROIS COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b> <b>N'importe quand au cours du cycle :</b> 1. Continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. 4. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <b>SI VOUS N'AVEZ PAS DE RÈGLES DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b></p>	<p><b>OUBLI DE TROIS COMPRIMÉS DE SUITE OU PLUS</b> <b>N'importe quand au cours du cycle :</b> 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des relations sexuelles moins de 7 jours après l'oubli. 3. Vous pourriez ne pas avoir de règles ce mois-là. <b>SI VOUS N'AVEZ PAS DE RÈGLES DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE.</b></p>
---	---

**REMARQUE – DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS :**

S'il vous arrive d'oublier l'un des sept comprimés inactifs (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos comprimés) au cours de la 4<sup>e</sup> semaine, vous n'avez qu'à jeter de façon sécuritaire le comprimé oublié. Puis, continuez à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos comprimés; et
- un autre distributeur plein.

**Si vous oubliez plus d'un comprimé deux mois de suite, discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique,** des moyens qui pourraient faciliter la prise des comprimés ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

**BIENFAITS DES CONTRACEPTIFS ORAUX EN PLUS DE LA CONTRACEPTION**

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé liés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

- Effets sur les règles : régularisation du cycle menstruel; diminution de la perte de sang durant les règles; diminution de la fréquence d'anémie ferriprive (carence en fer) liée à la diminution de la perte de sang durant les règles; diminution de la fréquence de dysménorrhée (règles douloureuses) et du syndrome prémenstruel (SPM)
- Effets liés à l'inhibition de l'ovulation : diminution de la fréquence de kystes

- ovariens fonctionnels; diminution de la fréquence de grossesse extra-utérine
- Effets sur les autres organes du système de reproduction : diminution de la fréquence d'inflammation aiguë des trompes de Fallope; diminution de l'incidence de cancer de l'endomètre (50 %); diminution de l'incidence de cancer de l'ovaire (40 %); effets bénéfiques possibles sur l'endométriose; atténuation de l'acné, de la pousse excessive des poils et d'autres troubles liés aux hormones mâles
- Effets sur les seins : diminution de l'incidence des affections bénignes (non cancéreuses) du sein; diminution de la fréquence de biopsies du sein

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent ressentir des effets secondaires désagréables, mais ces effets sont momentanés et ne présentent aucun danger pour la santé. Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées et de vomissements. Certaines utilisatrices perdent du poids, d'autres en prennent. Beaucoup de ces effets secondaires ont été observés avec des contraceptifs oraux combinés à forte teneur hormonale. Ils sont moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible teneur hormonale prescrits de nos jours.

Il peut également se produire des saignements inattendus, plus ou moins abondants, et une modification du cycle menstruel, mais ces effets disparaissent habituellement après quelques cycles. Ils NE constituent PAS une indication qu'il faut cesser de prendre des contraceptifs oraux. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre un contraceptif oral ou de changer de marque ne devrait être prise qu'après trois mois consécutifs d'utilisation.

Parfois, les utilisatrices font de l'hypertension (haute pression), ce qui peut les obliger à cesser de prendre des contraceptifs oraux. L'hypertension peut persister après l'abandon du contraceptif oral et peut évoluer en une maladie grave des reins et de l'appareil circulatoire.

Parmi les autres effets secondaires figurent :

- la croissance de tumeurs (fibromes) préexistantes dans l'utérus;
- la dépression;
- une affection du foie accompagnée d'une jaunisse (jaunissement de la peau);

- l'augmentation ou la diminution de la croissance des poils (hirsutisme ou perte de cheveux), de la libido et de l'appétit
- l'apparition de taches sur la peau;
- les maux de tête;
- les migraines;
- les éruptions cutanées; et
- les infections vaginales.

Il arrive, mais rarement, qu'il faille changer la force des lentilles cornéennes ou cesser d'en porter.

Les règles peuvent être retardées lorsque la femme cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs oraux réduit la fertilité. Comme on l'a indiqué précédemment, il serait préférable, après l'abandon de contraceptifs oraux, d'attendre l'arrivée des premières règles avant d'essayer de concevoir.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Douleur abdominale, nausées, vomissements ou bosse dans l'abdomen		√	
Douleur aiguë dans la poitrine, crachats sanglants ou essoufflement soudain (ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons)			√
Douleur ou enflure à une jambe (ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe)			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Douleur en étau ou lourdeur dans la poitrine (ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque).			√
Mal de tête sévère et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements ou évanouissement, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe, ou engourdissement du visage (ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral)			√
Perte soudaine de la vue (partielle ou complète) ou vision double (ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil)			√
Douleur sévère ou bosse dans l'abdomen (ces symptômes pourraient indiquer une tumeur du foie)		√	
Tristesse persistante		√	
Jaunissement de la peau (jaunisse)			√
Saignement vaginal inattendu		√	
Enflure inhabituelle des extrémités		√	
Bosses dans les seins		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de DEMULEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver DEMULEN à une température entre 15 et 25 °C.

Garder ce produit ainsi que tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>

- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au : **Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 27 novembre 2018