

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XIX
publié le 1^{er}.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1995*

LA CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE AUJOURD'HUI

G. PLU-BUREAU*, B. RACCAH-TEBEKA**,
P. THONNEAU***, A. SPIRA***

Paris
Kremlin-Bicêtre

La contraception orale (CO) est largement utilisée en France. Une enquête récente de l'INED [25] montrait que, pour les générations nées après 1952, plus de 90 % des femmes auront utilisé la pilule au moins une fois dans leur vie. En moyenne, cette utilisation commence avant 21 ans et dure au total 10 ans environ. Utilisée par des femmes jeunes et saines pendant de longues périodes, la CO se doit d'avoir le rapport bénéfice-risque le plus favorable, avec une efficacité totale et une parfaite tolérance à court, moyen et long terme, et ceci même après son arrêt.

Dans le but d'optimiser sa tolérance et de diminuer ses effets secondaires et ses risques, la contraception œstro-progestative a subi depuis son introduction d'importantes évolutions dans trois directions principales.

1. Diminution des doses d'œstrogènes : la partie œstrogénique de ces composés est constituée dans toutes les préparations par l'éthinyl-estradiol (EE). La dose d'EE a été progressivement abaissée de 100 à 50, puis 30 et enfin plus récemment à 20 microgrammes (μg). Cette réduction vise à diminuer les risques métaboliques et vasculaires initialement attribués aux fortes doses d'œstrogènes contenues dans ces contraceptifs oraux.

* Hôpital Necker, Service de Médecine de la reproduction - Paris

** Hôpital Robert Debré, Service de Gynécologie-Obstétrique - Paris

*** INSERM U 292, Hôpital du Kremlin-Bicêtre - Kremlin-Bicêtre

2. Apparition de nouveaux progestatifs : la partie progestative, initialement composée de produits norstéroïdes (dérivés de la 19 nor-testostérone) à fort pouvoir androgénique, a progressivement été modifiée à la fois dans les doses utilisées et par l'introduction de nouveaux composés. Ceux-ci sont toujours dérivés de la 19 nor-testostérone mais ont subi des modifications de structure moléculaire leur conférant en théorie une moindre androgénicité, tout en laissant persister la capacité de liaison au récepteur des androgènes. La forte androgénicité des produits initiaux entraînait des effets secondaires cliniques et métaboliques souvent mal acceptés, en particulier par des femmes jeunes. Dans ce sens, la mise au point de nouveaux progestatifs « moins androgéniques » mais possédant néanmoins un fort pouvoir antigonadotrope vise à limiter ces effets secondaires cliniques néfastes. Il s'agit du gestodène, du norgestimate et du désogestrel : on les appelle progestatifs de « 3^e génération ».

3. Introduction de nouveaux modes d'administration : celui-ci a aussi évolué. À l'exception de trois pilules (Norquentiel[®], Ovanon[®], Physiostat[®]), cette association est permanente durant tout le cycle. Elle peut être constante (pilule monophasique) ou varier au cours de la prise. Progressivement sont apparus des composés dits biphasiques où la dose des deux produits augmente en deuxième partie de cycle. Enfin, plus récemment, des pilules triphasiques ont été commercialisées visant à reproduire la physiologie du cycle menstruel avec comme objectif recherché une amélioration de la tolérance gynécologique et la diminution des doses globales de stéroïdes administrées.

Le tableau I indique l'ensemble des contraceptifs oraux œstro-progestatifs disponibles en France.

Parmi l'ensemble de ces modifications, l'innovation la plus importante est l'introduction de nouvelles molécules progestatives ayant permis une diminution des doses d'EE utilisées. Ces nouvelles molécules progestatives présentent certaines spécificités qu'il convient de rappeler pour apprécier l'apport de ces nouvelles pilules, et préciser les conduites à tenir en pratique.

I. LES SPÉCIFICITÉS PHARMACOLOGIQUES DES PROGESTATIFS DITS « DE 3^e GÉNÉRATION ».

Les trois progestatifs de troisième génération à savoir le désogestrel, le gestodène et le norgestimate sont des norstéroïdes de la série gonane ayant une structure proche de celle du lévonorgestrel, progestatif dit « de deuxième génération » appartenant à la série des gonanes.

LA CONTRACEPTION GESTRO-PROGESTATIVE AUJOURD'HUI

Tableau I.
Contraceptifs oraux œstro-progestatifs disponibles en France.

Œstrogène : dose, nombre de comprimés	Progestatif : type, dose, nombre de comprimés	Nom commercial
Pilules « traditionnelles » : ≥ 50 µg d'éthinyl-estradiol		
EE 100 × 21	Noréthistérone 5 mg × 6	Norquentiel®
EE 50 × 22	Lynestrérol 2,5 mg × 15	Ovanon®
EE 50 × 22	Lynestrérol 1 mg × 15	Physiostat®
EE 50 × 22	Lynestrérol 2,5 mg × 22	Ovariostat®
EE 50 × 21	Norgestriénone 2 mg × 21	Planor®
EE 50 × 21	Acét. de Noréthistérone 2 mg × 21	Gynovlane®
EE 50 × 21	Acét. de Noréthistérone 1 mg × 11 + Acét. de Noréthistérone 2 mg × 10	Gynophase®
EE 50 × 21	Acét. de Noréthistérone 1 mg × 21	Millianovlar®
EE 50 × 21	D-Norgestrel 0,5 mg × 21	Stédiril®
Pilules « minidosées » : < 50 µg d'éthinyl-estradiol		
EE 35 × 21	Noréthistérone 1 mg × 21	Orthonovum®
EE 37,5 × 21	Lynestrérol 0,75 mg × 21	Ovamezzo®
EE35 × 21	Acét. de cyprotérone 2 mg × 21	Diane 35®
EE 30 × 21	Lévonorgestrel 0,15 mg × 21	Minidril®
EE 30 × 11 + EE 40 × 10	Acét. de Noréthistérone 1 mg × 11 + Acét. de Noréthistérone 2 mg × 10	Miniphase®
EE 30 × 7 + EE 40 × 14	Lévonorgestrel 0,15 mg × 7 + Lévonorgestrel 0,20 mg × 14	Adépal®
EE 30 × 16 + EE 40 × 5	Lévonorgestrel 0,05 mg × 6 + Lévonorgestrel 0,075 mg × 5 + Lévonorgestrel 0,125 mg × 10	Trinordiol®
EE 35 × 21	Noréthistérone 0,5 mg × 7 + Noréthistérone 0,75 mg × 7 + Noréthistérone 1 mg × 7	Triella®
Pilules de « 3^e génération » : < 40 µg d'éthinyl-estradiol et nouveau progestatif		
EE 35 × 21	Norgestimate 0,25 mg × 21	Cilest®, Effiprev®
EE 30 × 16 + EE 40 × 5	Gestodène 0,05 × 6 + Gestodène 0,07 × 5 + Gestodène 0,10 × 10	Triminulet®, Phaeva®
EE 30 × 21	Gestodène 0,075 × 21	Moneva®, Minulet®
EE 30 × 21	Désogestrel 0,150 × 21	Varnoline®, Cycléane 30®
EE 20 × 21	Désogestrel 0,150 × 21	Mercilon®, Cycléane 20®

Les progestatifs utilisés dans les contraceptifs oraux ont pour but essentiel de bloquer l'ovulation et leur action antigonadotrope est parallèle à leur action androgénique [20].

I.1. Biodisponibilité

En termes de biodisponibilité, le gestodène apparaît le plus puissant car il agit directement sans conversion métabolique contrairement aux deux autres molécules qui ont besoin pour agir d'être métabolisées. Le désogestrel doit se convertir en 3 céto-désogestrel pour être actif. Le norgestimate agit aussi par l'intermédiaire de ses métabolites. Ceux-ci sont essentiellement, mais non exclusivement, ceux du lévonorgestrel qui représentent environ 20 % des métabolites urinaires du norgestimate [6].

La dose nécessaire pour inhiber l'ovulation est de 40 μg par jour pour le gestodène, 60 μg par jour pour le désogestrel et de 250 μg par jour pour le norgestimate comparée à une dose de 50 à 100 μg par jour pour le lévonorgestrel [4, 19, 22].

I.2. Propriétés pharmacologiques

Les propriétés progestatives, anti-œstrogéniques, antigonadotropes de ces progestatifs sont évaluées à la fois en étudiant leur affinité pour les différents récepteurs stéroïdiens et leur activité biologique *in vivo*, ces deux effets n'étant pas toujours corrélés.

I.2.a. Liaison aux récepteurs stéroïdiens

Il semble en fait que le profil de liaison de ces progestatifs aux récepteurs stéroïdiens et le profil d'activité sur les tests animaux soient assez proches de celui des progestatifs gonanes avec pour chef de file le lévonorgestrel [12, 19]. Ces trois progestatifs se lient au récepteur de la progestérone lui conférant leur action biologique principale. Ils se lient aussi au récepteur de la testostérone, le norgestimate possédant la plus faible affinité pour ce récepteur. Malgré cette liaison au récepteur de la testostérone, ces progestatifs, administrés en association avec l'EE, n'ont pas d'effet androgénique sur un marqueur telle la TeBG. Au contraire, on constate une augmentation de la TeBG. Cette augmentation de la protéine porteuse ayant une forte affinité de liaison pour les androgènes entraîne un taux de testostérone libre circulante biologiquement active nettement moindre, pouvant être responsable d'un moindre effet androgénique clinique (acné, hypertrichose...).

Aucun de ces progestatifs ne se lie au récepteur de l'estradiol.

I.2.b. Activité biologique

Ces trois progestatifs sont de puissants progestatifs capables de transformer l'endomètre en tissu sécrétoire.

Leur activité anti-œstrogénique est dite faible et ce en raison de leur absence d'action anti-œstrogénique sur la TeBG et sur le HDL.

Ces nouveaux progestatifs seraient doués d'un fort pouvoir antigonadotrope [6, 19]. Des études effectuées chez l'animal indiquent en effet que le désogestrel et le gestodène ont une activité trois fois supérieure à celle du lévonorgestrel. Cette action antigonadotrope puissante a permis de réduire considérablement la dose d'EE associée à ces préparations. Cependant cette action est probablement variable d'une femme à l'autre en raison des métabolismes extrêmement variables à la fois de l'EE et de ces progestatifs avec des variations de concentrations plasmatiques pouvant aller de 1 à 10. Ceci explique pour certains que l'on puisse observer soit plus d'effets secondaires évoquant une hyperœstrogénie sous pilule très faiblement dosée en œstrogènes ou pilules contenant des nouveaux progestatifs qu'avec les pilules « classiques », soit un blocage de l'axe gonadotrope satisfaisant. Existe-t-il pourtant un mauvais équilibre œstro-progestatif ? Il est probablement variable à la fois en fonction des femmes et en fonction des différents organes cibles (endomètre, glande mammaire ou ovaire).

II. LES PROBLÈMES SOULEVÉS
PAR CES « NOUVELLES » PILULES

Compte tenu de ce contexte pharmacologique, plusieurs questions méritent d'être posées :

1. Possèdent-elles la même efficacité contraceptive que les pilules plus anciennes plus fortement dosées en EE ?
2. Ont-elles permis une amélioration de la tolérance clinique ?
3. A-t-on effectivement gagné en termes de risque métabolique sur les principaux facteurs de risque vasculaire et sur ce risque à plus long terme ?
4. Leur équilibre œstro-progestatif est-il satisfaisant sur les organes cibles ?

II.1. Efficacité contraceptive

L'interrogation réside ici dans la baisse des doses d'œstrogènes, l'introduction des nouveaux progestatifs et les modifications de posologies, qui

pourraient avoir modifié l'efficacité contraceptive des différentes pilules. Cette efficacité est mesurée par l'indice de Pearl (nombre de grossesses sur le nombre total de cycles d'observation pour l'ensemble des femmes étudiées, indice ensuite rapporté à 100 femmes exposées chacune pendant une année). Il apparaît équivalent pour l'ensemble des pilules, si l'on considère les indices calculés corrigés pour les oublis de prise de pilule [22]. Ce dernier point est fondamental car moins le pouvoir antigonadotrope des pilules est important, plus grand est le risque de survenue d'un échec à la suite d'un voire de deux oublis de prise du comprimé. Lorsqu'on sait la fréquence des oublis de pilule, on se saurait trop attirer l'attention des praticiens sur le risque de grossesse lié à des prescriptions systématiques de « mini » pilules.

II.2. Tolérance clinique et effet sur le cycle

II.2.a. Tolérance clinique

La littérature concernant la tolérance clinique de ces nouvelles préparations contraceptives est très abondante [21, 22]. Cependant peu d'études répondent aux critères rigoureux scientifiques (comparativité assurée par tirage au sort des types de pilules administrés en double aveugle). La plupart des études sont en fait non comparatives et ouvertes, donc difficilement interprétables. Toutefois parmi les quelques études publiées, aucune ne montre une moins bonne tolérance clinique des pilules minidosées de 3^e génération par rapport aux pilules plus anciennes en termes de nausées, vomissements, céphalées, acné, douleurs variqueuses ou prise de poids.

II.2.b. Effet sur le cycle

Les effets sur le cycle sont aussi difficiles à interpréter, pour les mêmes raisons que celles citées précédemment. Une revue de la littérature semble montrer cependant que les différentes préparations minidosées induisent le même taux de ménométrorragies.

Toutefois, les préparations avec le gestodène montreraient moins de saignements intermenstruels et contrôlèrent de façon plus nette les cycles que celles utilisant du désogestrel ou du lévonorgestrel. Pour certains, la diminution de l'éthinyl-estradiol jusqu'à 20 μg entraîne des saignements irréguliers mais qui sont surtout nets les 3 premiers mois d'utilisation avec une normalisation par la suite [21]. On peut se poser la question de savoir si cette normalisation n'est pas due à l'abandon des femmes ayant saigné les premiers cycles en ne gardant les derniers cycles uniquement les femmes qui tolèrent bien la préparation étudiée.

En conclusion, les études publiées indiquent une tolérance clinique similaire de ces nouveaux produits contraceptifs. Cependant de larges essais standardisés comparant les nouveaux produits aux anciens sont indispen- sables.

II.3. Risque métabolique

II.3.a. Facteurs de risque cardio-vasculaire

L'altération des facteurs de risque vasculaire a été initialement attribuée au contenu œstrogénique, puis secondairement au contenu progestatif du fait de leur androgénicité potentielle. L'apport d'une nouvelle classe de pro- gestatifs considérés comme moins androgéniques paraît donc intéressante, en particulier sur le risque vasculaire.

Dans ce contexte, les principaux facteurs de risque de la maladie thrombo-athéromateuse doivent être passés en revue.

II.3.a.1. Lipoprotéines

Le comportement d'une pilule œstro-progestative sur le métabolisme lipidique est la résultante de l'effet œstrogénique avec une tendance à l'aug- mentation du HDL cholestérol (liée à la diminution de son épuration hépatique), une diminution du LDL cholestérol et une élévation des trigly- cérides et de l'effet androgénique du progestatif avec baisse du HDL cholestérol, augmentation du LDL cholestérol et diminution des triglycé- rides [22].

La réduction du contenu en EE a clairement montré des effets béné- fiques sur le bilan lipidique lors du passage de 100 à 50 μg d'EE [9, 21, 22]. La question de savoir si la réduction de 50 à 30 puis 20 μg d'EE a changé l'intensité des modifications lipidiques liées à l'EE est non résolue en raison du faible nombre d'études méthodologiquement fiables, en parti- culier sur le dosage à 20 μg .

Les progestatifs de 3^e génération n'ont jamais été étudiés seuls, mais tou- jours au sein d'une association œstro-progestative. L'effet sur les lipoprotéines de ces contraceptifs oraux est donc la résultante de l'action de l'œstrogène et du progestatif. Du fait de leur moindre androgénicité, ils ont comme effet principal de ne pas annuler l'effet de la composante œstrogénique.

On observe une absence de diminution, voire une augmentation du HDL et un taux de triglycérides élevé. La signification clinique de cette augmentation des HDL reste à déterminer. En effet, il existe une corréla- tion négative entre le taux des HDL et le risque cardio-vasculaire. Cette augmentation pharmacologique du HDL n'a pas nécessairement le même effet de protection vasculaire que les taux spontanément élevés de HDL.

Nous ne disposons à ce jour d'aucune étude épidémiologique analysant l'association entre l'utilisation de ces nouveaux produits et le risque de maladie cardio-vasculaire.

De plus, cette augmentation des HDL va de pair avec une augmentation des triglycérides sous ce type d'association où le progestatif a une moindre androgénicité. Cet effet est surtout marqué avec le gestodène. Or, on reconnaît maintenant l'élévation des triglycérides comme un véritable facteur de risque vasculaire indépendant.

On peut donc conclure que plus une pilule sera à climat «œstrogénique», plus on verra le taux de HDL augmenter parallèlement au taux de triglycérides. La combinaison d'un effet potentiellement favorable (augmentation des HDL) et d'un effet plutôt défavorable (augmentation des triglycérides) n'est actuellement pas connue en termes de risque vasculaire à long terme.

II.3.a.2. Métabolisme hydrocarboné

Les effets sur le métabolisme glucidique paraissent principalement dépendants de la fraction progestative de l'association contraceptive. Les progestatifs induisent une insulino-résistance se traduisant par une augmentation des glycémies sous stimulation. Le degré d'insulino-résistance semble proportionnel à la dose du progestatif [22].

Concernant l'apport de nouveaux progestatifs, des résultats contradictoires sont publiés. Mais les études sont en général basées sur de petits nombres de sujets, ce qui rend leur interprétation difficile [21].

II.3.a.3. Paramètres de l'hémostase

Les études épidémiologiques suggèrent en fait que le risque majeur sous œstroprogestatifs est principalement lié au processus thrombotique. Il est alors très important d'évaluer l'effet de la CO sur les paramètres de l'hémostase.

Un certain nombre de modifications de la coagulation (augmentation du facteur VII et du fibrinogène, diminution de l'antithrombine III et de la protéine S) et de la fibrinolyse (augmentation du plasminogène et du tPA, diminution du PAI-1) ont été observées. Elles suggèrent l'induction simultanée d'une activation de la coagulation et une hyperfibrinolyse qui pourraient former un nouvel équilibre [8, 21, 22].

Les modifications de l'hémostase, en ce qui concerne les anomalies de la coagulation, semblent globalement dépendre de la composante œstrogénique. Le rôle propre des progestatifs est beaucoup moins clair, car très peu étudié. Les progestatifs récents semblent avoir un effet minime sur l'hémostase. Ils ne suppriment pas les effets délétères liés à l'EE, *anomalies qui persistent même avec de faibles doses d'EE*. En effet, une étude très récente

[18], analysant trois groupes de femmes (non utilisatrices d'une contraception orale, utilisatrices de CO à 50 μg d'EE et utilisatrices de CO à 30 μg d'EE), montrait l'absence d'effet dose pour un certain nombre de paramètres de l'hémostase (fibrinogène, antithrombine III, PAI-1). En revanche, les anomalies concernant le facteur VII seraient de plus faible amplitude dans le groupe des femmes utilisant une CO à 30 μg par rapport aux femmes utilisant une CO à 50 μg .

Le retour à la normale des facteurs de coagulation après arrêt de la contraception œstro-progestative nécessite plusieurs semaines (entre 2 et 6). En pratique, on conseille systématiquement l'interruption de toute contraception orale œstro-progestative au moins quatre semaines avant tout acte chirurgical [15].

II.3.b. Risque vasculaire

Les accidents vasculaires tant artériels que veineux consécutifs à l'utilisation des œstroprogostatifs fortement dosés ont été successivement attribués à la composante œstrogénique puis à la composante progestative du fait de leur effet délétère sur le profil lipidique.

La dose de stéroïdes a donc été considérablement diminuée, maintenue à la dose minimale requise pour assurer une efficacité contraceptive suffisante et, parallèlement, de nouvelles molécules progestatives ont été développées dans le but d'éviter les effets androgéniques des progestatifs dérivés de la 19 nor-testostérone.

L'objectif majeur de ces nouveaux développements est de maintenir un profil lipidique favorable, afin de diminuer le risque vasculaire. En effet, l'utilisation d'une CO est associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents veineux à type de phlébite ou d'embolie pulmonaire [7, 28]. La diminution du contenu œstrogénique des contraceptifs oraux de plus de 50 μg à 50 μg a montré une diminution du risque de maladies cardio-vasculaires tant artériel que veineux. Par contre, l'effet de la réduction des doses d'EE à moins de 50 μg n'est pas clairement établi. En effet, d'une part il n'existe pas d'étude prospective randomisée permettant une comparaison précise des contraceptifs oraux à doses variables d'EE (mais à composé progestatif constant). D'autre part, les habitudes de prescription ont considérablement varié et les femmes à risque sont de plus en plus souvent exclues de la contraception œstro-progestative.

Quoi qu'il en soit, il serait nécessaire de disposer d'études prospectives épidémiologiques à long terme, avant d'autoriser la prescription des nouvelles pilules aux femmes à risque vasculaire ou à risque thrombo-embolique. *Cette prescription reste contre-indiquée pour les femmes à risque vasculaire.*

II.4. Équilibre œstro-progestatif sur les organes cibles

Un développement harmonieux des organes cibles (sein, ovaire, utérus) ne peut se réaliser que par une imprégnation hormonale exogène équilibrée.

L'effet à court, moyen et long terme des différents types de pilules doit être, dans la mesure du possible, évalué pour les principaux organes cibles.

II.4.a. Le sein

Le risque de cancer associé à l'utilisation d'une contraception orale est encore largement débattu. S'il semble exister certains sous-groupes à risque (utilisation prolongée chez des femmes jeunes ou avant la première grossesse menée à terme), les variations de ce risque en fonction des différents types de pilules restent à préciser [13, 16, 24]. Le tableau II résume les trois principales études [2, 17, 26] évaluant l'association du risque de cancer du sein en fonction des différentes doses d'EE contenues dans les pilules œstro-progestatives. Les résultats ne sont pas convergents. Des études épidémiologiques sur les pilules les plus récentes (pilules à 20 μg d'EE et pilules contenant des nouveaux progestatifs) sont nécessaires. Mais, en raison du délai de la carcinogénèse mammaire, elles nécessiteront encore de longues années avant de pouvoir évaluer une éventuelle association.

Il existe peu de facteurs de risque cliniques modifiables du cancer du sein. Cependant, deux études récentes [10, 14] ont suggéré l'importance du facteur mastodynie comme marqueur de susceptibilité mammaire au cancer du sein. Il serait sûrement intéressant d'analyser ce symptôme en relation à la fois avec le risque de cancer du sein et les différents types de pilules.

Tableau II.

Risque relatif de cancer du sein en fonction des différentes doses d'éthinyl-œstradiol contenues dans les pilules œstro-progestatives.

Auteurs, année	Risque relatif de cancer du sein par année d'utilisation (intervalle de confiance à 95 %)		
	Doses d'éthinyl-œstradiol		p (différence entre les risques rela tifs)
	$\geq 50 \mu\text{g}$	$< 50 \mu\text{g}$	
Pike - Bernstein 1990	1,08	1,04	p = 0,61
UK National Group 1989	1,10	1,04	p = 0,06
Rookus 1994	1,00	1,06	p = 0,03

En effet, il est classiquement admis que les mastodynies sont en relation avec un déséquilibre œstro-progestatif au profit des œstrogènes. Elles sont plus fréquentes avec les pilules à climat œstrogénique et avec les pilules minidosées par rapport aux pilules normodosées [22]. Cette dernière donnée est une notion généralement admise par les cliniciens mais non rigoureusement démontrée.

En pratique, l'existence d'une mastodynie sous CO doit donc être considérée comme anormale et devrait conduire au changement du type de pilule.

II.4.b. Ovaire

Une vingtaine d'études épidémiologiques ont analysé la relation entre utilisation d'une CO et le cancer de l'ovaire. Elles convergent vers une même conclusion : les utilisatrices de CO ont par rapport aux non utilisatrices un risque globalement diminué d'environ 40 % de cancer de l'ovaire [23]. Cet effet augmente avec la durée d'utilisation et persiste au moins 10 à 15 ans après l'arrêt de la CO. Ces études concernent les pilules dont le contenu en EE est supérieur ou égal à 50 μ g. On ne dispose d'aucune étude épidémiologique sur les CO les plus récents en raison du recul trop faible pour ce cancer à faible incidence [1, 3].

Le dernier point concernant cet organe cible est l'existence de possibles kystes fonctionnels ovariens survenant lors de l'utilisation de ces pilules minidosées. Van der Vange a testé l'action antigonadotrope de différentes combinaisons œstro-progestatives minidosées en mesurant le diamètre folliculaire au cours de six cycles d'utilisation. Plus de 50 % des cycles étudiés ont montré la persistance d'une activité ovarienne évaluée par échographie et dosages d'estradiol [27].

De plus, la survenue de kystes fonctionnels multiples et à répétition a été rapportée avec l'utilisation de pilules triphasiques [5, 27], mais non confirmée par d'autres auteurs [11].

La question de savoir si les nouveaux CO très faiblement dosés exercent une inhibition complète de la fonction ovarienne reste donc posée.

EN CONCLUSION

La synthèse des études citées ci-dessus apporte les réponses suivantes :
– l'efficacité des nouvelles pilules semble comparable à celles des anciennes pilules ;

– la tolérance clinique semble être similaire par rapport aux pilules plus anciennes. Cependant de larges essais randomisés standardisés sont nécessaires afin de préciser cette tolérance notamment en termes d'irrégularités menstruelles ;

– la tolérance métabolique est différente par rapport aux pilules normodosées, en particulier en ce qui concerne le HDL cholestérol (effet favorable sur le risque vasculaire) et les triglycérides (effet défavorable sur le risque vasculaire). Il persiste des anomalies défavorables des paramètres de l'hémostase même avec des doses très faibles (20 μg) d'EE. Le risque vasculaire à long terme de ces nouvelles pilules n'est pas déterminé et on ne peut à l'heure actuelle savoir si ces nouvelles pilules apportent un bénéfice en matière de risque vasculaire artériel ou veineux. *La prescription de ces nouveaux CO reste contre-indiquée pour les femmes à risque vasculaire ;*

– l'équilibre œstro-progestatif de ces nouveaux produits sur les organes cibles en particulier sur la glande mammaire et l'ovaire reste à déterminer. L'existence de mastodynies ou de kystes fonctionnels de l'ovaire laisse à penser que l'inhibition de l'activité ovarienne n'est pas complète au moins chez certaines femmes. Le retentissement à long terme de ces symptômes cliniques sur le risque de cancer du sein ou sur la conservation de la protection vis-à-vis du cancer de l'ovaire est non déterminé.

EN PRATIQUE

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble qu'en l'absence d'antécédent ou d'anomalie clinique, on puisse débiter par une pilule normodosée ou bien minidosée.

Une surveillance clinique et biologique sous pilule permettra de résoudre les problèmes posés individuellement.

– La survenue sous pilule d'anomalies franches du bilan biologique (glycémies élevées, augmentation du taux de cholestérol ou des triglycérides, augmentation de la tension artérielle) sont des circonstances où la prescription de pilules œstro-progestatives doit être interrompue et contre-indiquée.

– En cas d'apparition de signes d'hyperandrogénie, une pilule moins androgénique (progestatif de troisième génération) sera testée.

– L'apparition d'une mastodynie impose le changement de pilule pour une association à climat progestatif dominant ou une association plus anti-gonadotrope.

– La survenue de kystes fonctionnels ovariens fera opter pour une pilule à plus fort pouvoir anti-gonadotrope.

Enfin, il paraît toujours fondamental de contre-indiquer aux femmes à risque cardio-vasculaire ou avec antécédents thrombo-emboliques une contraception œstro-progestative et cela malgré la réduction des doses d'EE et malgré l'apport des nouveaux progestatifs.

Enfin, du point de vue économique, il faut savoir que la plupart de ces nouvelles pilules ne sont pas remboursées, d'une part en raison de leur coût plus élevé par rapport aux pilules dites de 2^e génération remboursées, et d'autre part en l'absence d'avantages jugés suffisamment significatifs.

RÉSUMÉ

La très large utilisation de la contraception orale rend particulièrement nécessaire l'évaluation de sa tolérance à court, moyen et long terme. Dans le but d'optimiser cette tolérance et de diminuer ses effets secondaires, la contraception œstro-progestative a subi depuis son introduction d'importantes évolutions dans trois directions principales : une diminution des doses d'éthinyl-estradiol, l'apparition de nouveaux progestatifs et l'introduction de nouveaux modes d'administration (pilules triphasiques). L'innovation la plus importante est sans doute l'introduction de ces nouvelles molécules progestatives dites de « 3^e génération ». Elles présentent certaines spécificités pharmacologiques qu'il convient de prendre en compte afin d'évaluer plus précisément l'apport de ces nouvelles associations sur l'efficacité contraceptive, la tolérance clinique, le risque métabolique et l'équilibre œstro-progestatif sur les organes cibles tels que la glande mammaire, l'utérus ou les ovaires.

Bibliographie

1. Benhamou E., Laplanche A., Wartelle M. et coll. Incidence des cancers en France 1978-1982. In Statistiques de Santé, Éditions INSERM, 1990.
2. Bernstein L., Pike M.C., Krailo M., Henderson B.E. Update of the Los Angeles Study of oral contraceptives and breast cancer : 1981 and 1983. In Oral Contraceptives and Breast cancer. Eds Mann R.D. Parthenon Publishing. New-York 1990, pp. 169-184.
3. Bouvier-Colle M.H., Vallin J., Hatton F. Mortalité et causes de décès en France. Eds : INSERM/Doin, 1990.
4. Bricaire C. Les nouveaux produits de la contraception orale. La Revue du Praticien 1995 ; 45 : 541-544.
5. Caillouette J.C., Koehler A.L. Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987 ; 156 : 1538-42.
6. Chez R.A. Clinical aspects of three new progestins : desogestrel, gestodene and norgestimate. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989 ; 160 : 1296-300.
7. Colditz G.A. for the Nurses' Health Study Research Group. Oral contraceptives use and mortality during 12 years of follow-up : The Nurses' Health Study. Ann. Intern. Med. 1994 ; 120 : 821-826.

8. Ernest E. Oral contraceptives, fibrinogen and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 1992; 93 : 1-5.
9. Godsland I.F., Crook D., Simpson R. et coll. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *New. Engl. J. Med.* 1990; 323 : 1375-81.
10. Goodwin P.J., DeBoer G., Clark R.M. et coll. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk : results of a case-control study. *Breast Cancer Res. Treat.* 1995; 33 : 63-73.
11. Holt V.L., Daling J.R., McKnight B. et coll. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79 : 529-33.
12. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12 : 171-97.
13. Malone K.E., Daling J.R., Weiss N.S. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15 : 80-97.
14. Plu-Bureau G., Thalabard J.C., Sitruk-Ware R., Asselain B., Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility : results of a case-control study among French women. *Br. J. Cancer* 1992; 65 : 945-49.
15. Robinson G.E., Burren T., Mackie I.J., Bounds W., Walshe K., Faint R., Guillebaud J., Machin S.J. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill : complications for major surgery. *Br. Med. J.* 1991; 302 : 269-271.
16. Romieu I., Berlin J.A., Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer : review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66 : 2253-63.
17. Rookus M.A., Van Leeuwen F.E. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994; 344 : 844-51.
18. Scarabin P.Y., Plu-Bureau G., Zitoun D. et coll. Changes in haemostatic variables induced by oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg of oestrogen : absence of dose-dependant effect on PAI-1 activity. *Thromb. Haemostat.* 1995 (in press).
19. Sitruk-Ware R. Inconvénients des progestatifs de 3^e génération. *Contracept. Fertil. Sex.* 1993; 21 : 295-300.
20. Sitruk-Ware R.L. Progestatifs. In : P. Mauvais-Jarvis, R. Sitruk-Ware. *Médecine de la reproduction*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1986 : 553-586.
21. Speroff L., DeCherney A. The advisory board for the new progestins. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81 : 1034-47.
22. Spira A., Plu-Bureau G. Contraceptifs oraux remboursés et non remboursés : Analyse critique. INSERM Eds. *La Documentation Française*, Paris 1993.
23. The cancer and Steroid Hormone Study of the centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 : 650-5.
24. Thomas D.B. Oral contraceptives and breast cancer : a review of the epidemiologic litterature. *Contraception* 1991; 43 : 597-642.
25. Toulemon L., Leridon H. Vingt années de contraception en France : 1968-1988. *Population* 1991; 46 : 777-812.
26. UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989; 6 : 973-82.
27. Van Der Vange N., Bruinse H.W., Coelingh-Bennink H.J.T., Tennekes H., Van Der Tweel, Haspels A.A. Effects of seven low dose combined oral contraceptives on ovarian function, measured by ultrasound examination and peripheral endocrine parameters. Chapter VI. *Ocs and Ovarian function*, pp. 71-84, Thesis, 1986, University of Utrecht, Netherlands.
28. Vessey M.P., Villard-MacKinstosh L., McPherson K., Yeates D. Mortality among oral contraceptives users : 20 years follow-up of women in a cohort study. *Br. Med. J.* 1989; 299 : 1487-91.