

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2002  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Tolérance des traitements stéroïdiens en pré-ménopause

K. SFERLAZZO, C. D'ERCOLE, L. BOUBLI\*  
(Marseille)

## 1. INTRODUCTION

Les traitements stéroïdiens que l'on peut proposer en pré-ménopause sont variés en fonction de la cible à atteindre.

Le plus souvent il s'agit de traitements stéroïdiens à visée contraceptive ou dont l'objectif est la régularisation des troubles du cycle, très fréquents à cette période.

La tolérance métabolique des traitements hormonaux dépend de différents paramètres :

- Âge de la patiente ;
- Classe thérapeutique utilisée ;
- Dosage du ou des produits ;
- Utilisation seule ou combinée d'hormones exogènes ;
- Voie d'administration des traitements.

Appréhender l'impact et la tolérance métabolique des traitements stéroïdiens chez les femmes permet d'approcher indirectement les risques de diabète, de maladies cardiovasculaires et de maladies thrombo-emboliques induits par ces traitements hormonaux.

\* Hôpital Nord  
Service de gynécologie obstétrique  
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Les risques cardio-vasculaires et thrombo-emboliques chez les femmes pré-ménopausées, sous traitements stéroïdiens, dépendent de différents facteurs en dehors du traitement hormonal.

Tabac, obésité, hypertension artérielle, hyperlipidémie, sédentarité (1, 2, 3), diabète ou insulino-résistance (4), présence d'antécédents familiaux, présence d'une anomalie constitutionnelle des facteurs de coagulation (5) sont des facteurs de risque à prendre en compte avant la prescription de traitements stéroïdiens. Ces facteurs influencent les risques de maladies cardio-vasculaires et thrombo-emboliques.

Dans le présent chapitre, seul le mode d'administration orale sera envisagé.

Bien que l'hormonothérapie puisse parfois être envisagée en pré-ménopause, elle ne sera pas traitée dans ce chapitre.

## 2. VARIATION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES EN FONCTION DE L'ÂGE

### 2.1. Répartition de la masse grasse

Dans les années 1940, le Pr Vague avait suggéré une relation entre la répartition des graisses et l'existence ou la prédisposition aux dyslipidémies, aux maladies cardio-vasculaires et au diabète (6).

D'autres études se sont poursuivies dans la même thématique, et ont conclu que les troubles métaboliques étaient davantage liés à la répartition abdominale des graisses qu'à l'obésité (7, 11).

De Nino et al. (12) ont montré dans une étude prospective sur 178 femmes non obèses, non diabétiques et en bonne santé, qu'à BMI égal :

– Il existait un changement de répartition des graisses avec l'âge : augmentation de 2,36 cm<sup>2</sup> par an de tissu adipeux intra-abdominal ;

– La glycémie à jeun est plus basse chez les femmes de moins de 35 ans par rapport aux femmes non ménopausées de plus de 35 ans et par rapport aux femmes ménopausées ;

– Pas de différence significative de glycémie à jeun chez les femmes ménopausées ou non après l'âge de 35 ans ;

- L'insulinémie à jeun est plus basse chez les femmes jeunes (moins de 50 ans) ;
- Triglycéridémie, cholestérolémie totale et LDL cholestérol sont plus élevés chez les femmes de plus de 60 ans. Même par rapport aux femmes ménopausées plus jeunes ;
- Pas d'influence de l'âge pour le HDL cholestérol ;
- Le rapport cholestérol total/HDL cholestérol est plus élevé chez les femmes jeunes sur une population de femmes non ménopausées ;
- Détérioration de l'insulinosensibilité après 60 ans.

Ces auteurs concluent qu'il existe différentes modifications métaboliques au cours du temps et que ces modifications sont en rapport étroit avec la modification de la répartition de la masse grasse.

## **2.2. Métabolisme lipidique**

Cholestérolémie totale, HDL cholestérol et LDL cholestérol sont reconnus comme facteurs d'athérogénèse et facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (1).

Le métabolisme lipidique se détériore avec l'approche de la ménopause.

Les modifications que l'on peut observer dans les années qui précèdent la ménopause (13-15) sont les suivantes :

- élévation de la cholestérolémie totale ;
- élévation du LDL cholestérol ;
- élévation de la triglycéridémie ;
- diminution du HDL cholestérol.

Cette évolution du profil lipidique en fonction de l'âge et en dehors du statut ménopausé montre un risque athérogène plus élevé. Les femmes pré-ménopausées ont donc une altération du métabolisme lipidique qui spontanément augmente leur risque face aux maladies cardiovasculaires.

## **2.3. Métabolisme hydrocarboné**

Intolérance au glucose, hyperinsulinisme et insulino-résistance sont des situations pathologiques qui augmentent le risque de diabète de type II et de maladies cardiovasculaires.

Il existe également une détérioration du métabolisme glucidique en fonction de l'âge.

En pré-ménopause et chez des patientes non obèses apparaissent progressivement hyperinsulinisme et intolérance au glucose.

## 2.4. Facteurs de la coagulation

Avec l'âge s'installe un état d'hypercoagulabilité par modifications de certains facteurs de coagulation. Ceci s'observe aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Chez la femme, les modifications des paramètres de la coagulation se majorent à la ménopause (apparition d'une diminution de l'antithrombine III).

L'état d'hypercoagulabilité résulte d'une augmentation de facteurs pro-coagulants, supérieure à celle des facteurs inhibiteurs de la coagulation (16-18).

- élévation des facteurs VII, VIIIc, IX, vWF ;
- élévation inconstante du fibrinogène suivant les études ;
- élévation des fragments 1+2 de la thrombine, du fibrinopeptide A et du peptide d'activation de la protéine C ;
- diminution inconstamment retrouvée de PAI-1.

En dehors de l'âge, les paramètres de l'hémostase sont influencés par le BMI et le bilan lipidique (LDL cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides).

Parmi les paramètres de l'hémostase, le facteur VII, le fibrinogène et la PAI-1 influencent le risque cardiovasculaire.

La femme en péri-ménopause présente progressivement une détérioration des métabolismes lipidique, glucidique et une tendance à l'hypercoagulabilité. Tous ces facteurs présentent des intrications étroites pour aboutir à une augmentation du risque cardio-vasculaire et thromboembolique (19).

## 3. TOLÉRANCE MÉTABOLIQUE DES TRAITEMENTS STÉROIDIENS EN PRÉ-MÉNOPAUSE

Les traitements hormonaux proposés en pré-ménopause sont principalement :

- la contraception orale ;
- les traitements progestatifs.

Nous n'aborderons pas, dans ce chapitre, la tolérance métabolique du traitement hormonal substitutif.

### 3.1. Rappel sur le métabolisme des stéroïdes

#### 3.1.1. Les œstrogènes

L'œstrogène utilisé dans la contraception orale est représenté par l'éthinyl-œstradiol.

L'éthinyl-œstradiol, molécule de synthèse, est formé par de l'œstradiol auquel est adjoind un radical éthinyl en 17 $\beta$  qui empêche la 17 $\beta$  hydroxylation dans l'intestin et l'hépatocyte, afin d'avoir une dose suffisante délivrée aux tissus cibles pour l'effet attendu.

Les effets métaboliques de cette molécule sont en grande partie expliqués par l'effet de premier passage hépatique : en moyenne, 60 % de la dose ingérée est retenue par l'hépatocyte. La stimulation par l'hépatocyte de l'éthinyl-œstradiol est comparable à celle observée pendant la grossesse, ce qui induit, entre autres, une modification du métabolisme lipidique, de l'angiotensinogène et des facteurs de coagulation (20).

Les effets métaboliques de l'éthinyl-œstradiol sont en partie dose-dépendants, ils peuvent se résumer comme suit :

**Impact lipidique** : élévation du cholestérol total, des triglycérides, du HDL cholestérol, des apolipoprotéines A1 et B, des VLDL, diminution du LDL-cholestérol.

**Impact glucidique** : hyperinsulinisme, intolérance au glucose, parfois insulino-résistance, diabète stéroïdien pour de très fortes doses.

**Impact sur l'hémostasie** : diminution de l'antithrombine III, de la protéine S, de la protéine C, diminution du PAI-1, augmentation du fibrinogène, du facteur VII, du fibrinopeptide et des fragments 1+2 de la prothrombine.

#### 3.1.2. Métabolisme des progestatifs

Les progestatifs pourront être utilisés seuls ou associés à l'éthinyl-œstradiol.

Ils présentent un métabolisme hépatique.

On distingue schématiquement :

- la progestérone naturelle micronisée et la dihydrogestérone ;
- les dérivés de la 19 nortestostérone ;
- les dérivés prégnane et norprégnane.

L'impact métabolique d'un progestatif dépendra essentiellement de son effet « androgénique » et de sa dose.

Le progestatif pourra s'opposer aux effets métaboliques des œstrogènes (dérivés de la 19-nortestostérone) ou bien renforcer l'impact hépatique des œstrogènes (progestatifs de 3<sup>e</sup> génération).

Comme pour les œstrogènes, l'effet des progestatifs varie en fonction de leur structure, de la dose et vraisemblablement suivant la voie d'administration.

Les différents effets métaboliques sont développés dans le chapitre suivant.

### 3.2. La contraception orale

La plupart des études sur la tolérance métabolique de la contraception orale sont menées chez les femmes tout venant et non dans une tranche d'âge ciblée en comparaison à une tranche d'âge plus jeune.

La proportion de femmes de plus de 35 ans est faible (< 10 %), et la tolérance métabolique chez ces dernières n'est qu'une extrapolation au vu des résultats de femmes plus jeunes.

#### 3.2.1. Impact sur le métabolisme lipidique

Contraception orale minidosée avec progestatif de 2<sup>e</sup> génération : il existe une modification des paramètres lipidiques dans un versant pro-athérogène, effet plus ou moins prononcé suivant le progestatif utilisé (21) :

- élévation du cholestérol total ;
- élévation du LDL cholestérol pour le lévonorgestrel et discrète diminution du LDL cholestérol sous faible dosage d'acétate de noréthindrone ;
- élévation des triglycérides ;
- diminution du HDL cholestérol (surtout HDL-2) proportionnellement à la dose de lévonorgestrel, petite augmentation du HDL cholestérol avec l'acétate de noréthindrone à faible dose ;
- modification des apolipoprotéines avec augmentation de l'apolipoprotéine B et de l'apolipoprotéine A ;
- augmentation des VLDL ;
- pas de modification de la Lp(a).

Contraception orale de 3<sup>e</sup> génération : les progestatifs de 3<sup>e</sup> génération ne s'opposent pas aux effets de l'éthinyl-œstradiol mais

les amplifient, la résultante est une modification des paramètres lipidiques moins athérogène, mais avec une plus grande augmentation des triglycérides. Les hypertriglycéridémies sont impliqués par ailleurs dans les syndromes d'hyperinsulinisme, eux-mêmes considérés comme facteurs de risques cardio-vasculaires.

Les effets lipidiques des pilules de 3<sup>e</sup> génération peuvent se résumer comme suit :

- élévation du HDL-cholestérol mais diminution du HDL-2 pour le gestodène ;
- élévation des triglycérides ;
- très discrète augmentation, voire taux inchangé de LDL cholestérol (norgestimate et désogestrel) (22) ;
- augmentation des VLDL (23) ;
- augmentation des apolipoprotéines B et A1 ;
- tendance à la diminution de la Lp(a).

Ces effets sur le métabolisme lipidique sont similaires parmi les pilules de 3<sup>e</sup> génération. À progestatif identique (type et dose quotidienne), il n'existe pas de différence entre 20 et 30 microgrammes d'éthinyl-œstradiol (24).

### **3.2.2. Effets sur le métabolisme hydrocarboné**

Discret hyperinsulinisme qui se réduit avec la diminution des doses d'éthinyl-œstradiol (20 microgrammes semblent avoir moins d'impact que 30 microgrammes) (24, 27).

Intolérance modérée au glucose avec les contraceptifs de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations (21, 23).

### **3.2.3. Effets sur l'hémostase**

La modification des paramètres de l'hémostase sous contraception orale engendre une action pro-coagulante.

À progestatif égal (gestodène), la diminution des dose d'éthinyl-œstradiol de 30 à 20 microgrammes ne semble pas modifier l'impact sur les facteurs de la coagulation sauf peut être pour le facteur VIII et X, non modifié sous 20 microgrammes.

On constate les modifications suivantes :

- Augmentation du taux de protéine C avec 30 microgrammes ;
- Diminution du taux de protéine S avec 20 microgrammes.

Pas de modification du fibrinogène, des facteurs VII, IX ou XII, antithrombine III.

Sur les paramètres de la fibrinolyse : augmentation de l'activité du plasminogène sans modification de PAI-1, t-PA, alpha-2-antiplasmine, des produits de dégradation de la fibrine (25).

Augmentation des fragments 1+2 de la prothrombine et augmentation des D-dimères (pour 20 et 30 microgrammes d'éthinyl-œstradiol associé à du gestodène) (24).

### **3.2.4. Effet sur la pression artérielle**

L'utilisation d'une contraception orale élève discrètement la pression artérielle et ceci quel que soit le progestatif utilisé. À dose égale d'éthinyl-œstradiol, il existe une élévation de 1 à 4 mmHg de la pression artérielle systolique ou diastolique. Cet effet est réversible après arrêt du traitement (29).

Il n'existe pas d'impact tensionnel significativement différent si la dose d'éthinyl-œstradiol est réduite de 20 à 15 microgrammes.

L'activité rénine plasmatique et la concentration plasmatique en aldostérone semblent inchangées (30).

La contraception contenant la drospirénone (progestatif à action anti-minéralocorticoïde) diminue discrètement les chiffres tensionnels : -1 à 4 mmHg sur la pression systolique et diastolique, avec augmentation de l'activité rénine plasmatique sans augmentation du substrat de la rénine et augmentation des concentrations sériques en aldostérone, probablement en rapport avec une perte sodée urinaire (31).

## **3.3. Les progestatifs**

### **3.3.1. Effets lipidiques**

Les effets lipidiques des progestatifs sont variables suivant la nature de la molécule, la posologie, la durée d'utilisation et surtout de son utilisation seule ou combinée à un œstrogène.

#### *a. La progestérone naturelle et dydrogestérone*

Elles n'induisent pas de modification des lipides plasmatiques.

Associées au 17 $\beta$ -œstradiol, elles ne s'opposent pas à ses effets.

Diminution de la Lp(a).

*b. Dérivés prégnanes et norprégnanes*

Aucune perturbation du métabolisme lipidique n'a été observée avec ces molécules, utilisées seules 10 à 20 jours par mois.

Taux stables de cholestérol total, de HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, VLDL-cholestérol, triglycérides, apolipoprotéines A1 et B.

*c. Dérivés de la 19-nortestostérone*

Utilisés seuls, ces progestatifs induisent un profil lipidique « athérogène » : augmentation du LDL-cholestérol et de l'apolipoprotéine B ; diminution du HDL-2 cholestérol et de l'apolipoprotéine A.

Associés à l'éthinyl-œstradiol, en contraception, leurs effets seront très dépendants de leur dose, de leur type et de la dose d'éthinyl-œstradiol associée :

– Avec les progestatifs de 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> générations : il existe fréquemment une diminution du HDL-cholestérol (effet dose dépendant) plus ou moins une augmentation des triglycérides et du LDL-cholestérol (32, 33, 34). Ces effets sont atténués par la diminution des doses de progestatif et d'éthinyl-œstradiol ;

– Les progestatifs de 3<sup>e</sup> génération accentuent l'impact hépatique de l'éthinyl-œstradiol et donc induisent une élévation du HDL-cholestérol mais aussi des triglycérides. Ceci s'observe aussi bien avec des contraceptifs contenant 20 ou 30 microgrammes d'éthinyl-œstradiol.

À part, la drospirénone, progestatif dérivé de la spironolactone, induit les mêmes modifications que celles observées avec les progestatifs de 3<sup>e</sup> génération (31).

**3.3.2. Effets sur le métabolisme hydrocarboné**

Certaines perturbations du métabolisme hydrocarboné sont considérées comme facteur de risque vasculaire (35), soit par effet direct sur la paroi endothéliale (modification des fonctions endothéliales dans les cas d'hyperinsulinisme), soit par effet indirect par le biais des perturbations lipidiques associées (élévation des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol liées aux états d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance).

L'effet des progestatifs sur le métabolisme hydrocarboné est là aussi dépendant de la dose administrée, de la durée du traitement et de l'association à un œstrogène.

*a. La progestérone naturelle et dydrogestérone*

Ces produits, en dehors de fortes doses supra thérapeutiques, ne semblent pas avoir d'impact délétère sur le métabolisme hydrocarboné. En revanche associé à du  $17\beta$ -œstradiol, il semble exister une amélioration de l'insulinosensibilité tissulaire (36).

*b. Dérivés prégnanes et norprégnanes*

L'impact de ces produits est très différent suivant la molécule utilisée :

– Aucun impact sur le métabolisme hydrocarboné de l'acétate de chlormadinone (37) ;

– Probable intolérance au glucose et insulino-résistance liées à l'acétate de médroxyprogestérone. Cet effet est inconstamment retrouvé suivant les études ;

– Absence probable de perturbation du métabolisme glucidique pour l'acétate de nomégestrol et la promégestérone

*c. Dérivés de la 19-nortestostérone*

Que le progestatif soit de 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération, les perturbations métaboliques induites vont dans le même sens : intolérance au glucose, hyperinsulinisme et parfois insulino-résistance.

L'impact métabolique semble dose et « génération » dépendant. Il est atténué avec les formulations récentes où il existe une diminution des doses de progestatif et d'éthinyl-œstradiol. Malgré tout, persistent dans les formulations minidosées avec progestatifs de 3<sup>e</sup> génération les effets suscités.

**3.3.3. Effets sur l'hémostase**

Il est classique d'attribuer un effet pro-thrombotique aux traitements stéroïdiens.

Augmentation des risques thrombo-emboliques chez les femmes sous contraception orale ou chez les femmes ménopausées avec un traitement hormonal de la ménopause (38).

Peu d'études ont porté sur la relation entre l'utilisation d'un progestatif exclusif et les facteurs de l'hémostase. Seules quelques données éparses sont disponibles :

– pas de modification de l'antithrombine III pour l'acétate de chlormadinone ;

– pas de modification des principaux paramètres de l'hémostase impliqués dans la thrombose veineuse avec la progestérone

naturelle, la promégestone utilisée conjointement avec de l'œstradiol percutané, ni avec de l'acétate de nomégestrol (39, 40).

### **3.3.4. Effet sur la pression artérielle**

Une modification de la pression artérielle, sous traitement stéroïdien, peut relever de 2 mécanismes :

- effet direct sur la vasomotricité ;
- effet métabolique sur le système rénine-angiotensine.

Nous n'aborderons pas les effets directs des progestatifs sur la vasomotricité artérielle car la plupart des travaux sont effectués chez l'animal ou sur des système cellulaires. Leurs résultats sont parfois contradictoires. Les progestatifs peuvent avoir un impact au niveau des artères (présence de récepteurs à la progestérone), mais leurs actions semblent très diverses et propres à chaque progestatif.

Effet sur le système rénine-angiotensine :

La progestérone naturelle possède une activité anti-aldostérone, elle ne modifie pas le substrat de la rénine ni l'angiotensinogène et n'influence pas les chiffres tensionnels.

La dydrogéstérone et les dérivés prégnanes n'influencent pas la tension artérielle.

Les dérivés de la nortestostérone ont un effet tensionnel dose-dépendant. Les faibles doses ne semblent pas modifier les chiffres tensionnels. En revanche, pour de fortes posologies, il peut se produire une élévation du substrat de la rénine et de l'activité rénine plasmatique pour certains composés.

## 4. CONCLUSION

Les femmes en préménopause ne présentent pas le même profil métabolique que des femmes de moins de 35 ans :

- Répartition abdominale des graisses ;
- Tendance à un profil lipidique athérogène ;
- Diminution de l'insulinosensibilité ;
- Tendance à l'hypercoagulabilité ;
- Augmentation discrète des chiffres tensionnels.

À ces modifications métaboliques s'ajoute souvent un passé de tabagisme.

La femme de plus de 40 ans est donc à risque cardiovasculaire.

L'utilisation d'hormones exogènes peut majorer ces altérations métaboliques physiologiques et engendrer une augmentation du risque thrombotique et cardiovasculaire.

Le choix d'un traitement hormonal chez la femme en péri-ménopause doit tenir compte de ces particularités métaboliques.

L'évolutivité de ces paramètres métaboliques impose une surveillance clinique et biologique en cours de traitement.

### Bibliographie

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV, the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease: mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-89.
3. Dustan HP. Coronary artery disease in women. *Can J Cardiol* 1990; 6 Suppl B: 19B-21B.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126.
5. Hooper WC, Evatt BL. The role of activated protein C resistance in the pathogenesis of venous thrombosis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 120-8.
6. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Médicale* 1947; 30: 339-340.
7. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
8. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 269: 483-487.
9. Ostlund RE, Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol in older adults. *N Engl J Med* 1990; 322: 229-234.
10. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-59.
11. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984; 33: 68-75.
12. DeNino WF, Tchernof A, Dionne JJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and

## TOLÉRANCE DES TTS STÉROÏDIENS EN PRÉMÉNOPAUSE

plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001; 24: 925-32.

13. Fukami K, Koike K, Hirota K, Yoshikawa H, Miyake A. Perimenopausal changes in serum lipids and lipoproteins: a 7-year longitudinal study. *Maturitas*. 1995; 22: 193-7.

14. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321-31.

15. Lindquist O. Intra individual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg, Sweden. *Prev Med* 1982; 11: 162-72.

16. Javorschi S, Richard-Harston S, Labrousche S, Manciet G, Freyburger G. Relative influence of age and thrombotic history on hemostatic parameters. *Thromb Res* 1998; 91: 241-8.

17. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, Tunstall-Pedoe H. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997; 97: 775-84.

18. Sagripanti A, Carpi A. Natural anti-coagulants, aging, and thromboembolism. *Exp Gerontol* 1998; 33: 891-6.

19. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-8.

20. Kauppinen-Makelin R, Kuusi T, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel have different effects on serum lipoproteins and post-heparin plasma lipase activities. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 203-9.

21. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323: 1375-81.

22. Teichmann A. Metabolic profile of six oral contraceptives containing norgestimate, gestodene, and desogestrel. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40 Suppl 2: 98-104.

23. Petersen KR, Skouby SO, Pedersen RG. Desogestrel and gestodene in oral contraceptives: 12 months' assessment of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 666-72.

24. Endrikat J, Klipping C, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Holler T, Dusterberg B. A double-blind comparative study of the effects of a 23-day oral contraceptive regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene and a 21-day regimen with 30 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene on hemostatic variables, lipids, and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001; 64: 235-41.

25. Ferreira AC, Montes MB, Franceschini SA, Toloi MR. Effects of two oral contraceptives, containing 30 or 20 microg of ethinyl estradiol in combination with gestodene, on blood coagulation and fibrinolysis in Brazilian women. *Int J Fertil Womens Med* 2001; 46: 265-70.

26. Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. *Contraception* 1998; 57: 203-9.

27. Van der Mooren MJ, Demacker PNM, Thomas CMG, et al. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17 betaoestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women. A prospective study. *Europ J Contracep Reprod Health Care* 1999; 4 (Suppl 2) pp. 27-35.

28. Kim C, Siscovick DS, Sidney S, Lewis CE, Kiefe CI, Koepsell TD. Oral Contraceptive Use and Association With Glucose, Insulin, and Diabetes in Young Adult Women: The CARDIA Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1027-1032.

29. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367-76.

30. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Luciani B, Nami R, Ciotta L, Cianci A, Petraglia F. Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. *Contraception*. 2001; 64: 145-8.

31. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorti-

coid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1816-21.

32. Crook D., Gosland L. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1998; 57: 189-201.

33. Newton JR. Classification and comparison of oral contraceptives containing new génération progestogens. *Human Reprod Update* 1995; 1: 231-63 .

34. Burkman R.T. Lipid and lipoprotein changes in relation to oral contraception and hormonal replacement therapy. *Fertil Steril* 1988; 49: 39S-50S.

35. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.

36. Cheung AP. Acute effects of estradiol and progesterone on insulin, lipids and lipoproteins in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000 28; 35: 45-50.

37. Pelissier C, Basdevant A, Conard L et al. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone. Effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynécologie* 1991; 42: 79-86.

38. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-8.

39. Basdevant A, Le Nestour E, Gentric V, Conard J. Tolérance clinique et métabolique de deux progestatifs dans le traitement hormonal substitutif séquentiel de la ménopause: promégestone versus progesterone. *Actual Reprod Hum* 1998; 6: 1-8.

40. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, Ochsenein E, Denis C, Guyene TT, Degrelle H. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with nomegestrol acetate and estradiol. *Fertil Steril* 1995; 64: 957-62.