

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

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

—

**Volume 2009  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# Innovations en contraception

D. SERFATY \*  
(Paris)

## *Résumé*

*Cet article a pour but d'envisager non seulement les innovations en contraception, en particulier en France, mais également les perspectives à court terme attendues dans ce domaine.*

## 1. INNOVATIONS ET PERSPECTIVES EN CONTRACEPTION ŒSTROPROGESTATIVE

### 1.1. Pilules œstroprogestatives (EP)

– L'utilisation des pilules EP (qui demeurent de loin la 1<sup>re</sup> méthode de contraception en France et en Europe) continue de diminuer

\*9 rue de Villersexel - 75007 PARIS

sensiblement en France (Tableau 1) [1] : 60,8 millions d'unités en 2008 *versus* 61,4 millions en 2007, 63,2 millions en 2006 et 64 millions en 2005.

– Cependant parmi les pilules combinées, celles à base de drospirénone (DRSP) Jasmine<sup>®</sup>, Jasminelle<sup>®</sup>, Jasminelle<sup>®</sup> continu, Yaz<sup>®</sup>, continuent, elles, de progresser significativement : 6,4 millions d'unités en 2008 *versus* 5 millions en 2007, 3,3 millions en 2006 et 2,6 millions en 2005. De plus Yaz<sup>®</sup> (DRSP 3 mg/éthinyloestradiol 20 mcg, 24 jours sur 28) a été approuvée par la FDA et dans de nombreux pays comme traitement de l'acné modérée et du syndrome prémenstruel avec dysphorie.

– D'autre part, l'autre remarque sur ce marché de la contraception orale EP en France, c'est la part de plus en plus importante des pilules génériques : 22 % en 2006, 27 % en 2007, 29 % en 2009. Ceci devrait, en théorie, faciliter l'accessibilité des pilules EP non remboursées par la sécurité sociale aux utilisatrices.

– La principale innovation en contraception orale EP en France et dans de nombreux autres pays européens et non européens, c'est la très récente apparition de Qlaira<sup>®</sup>, première pilule à base d'œstrogène naturel. Il s'agit d'une pilule quadriphasique associant du valérate d'œstradiol (2 à 3 mg) et du dienogest (1 à 3 mg). Cette pilule contient 26 comprimés actifs suivis de 2 comprimés placebo. L'efficacité de Qlaira<sup>®</sup> est comparable à celle des autres pilules EP (indice de Pearl = 0,34). Cette pilule est associée à un taux d'aménorrhée de 15 % des cycles, et à des hémorragies de privation de faible intensité. Son taux de continuation après 20 cycles est de 80 %, ce qui traduit une bonne acceptabilité. Qlaira<sup>®</sup> semble avoir un impact métabolique et hémostatique favorable. Seules, cependant, de vastes études post-commercialisation pourraient confirmer que cette pilule à base d'œstrogène naturel est associée à un risque cardiovasculaire moindre que celui des pilules contenant de l'éthinylestradiol [2, 3].

– En 2010 ou 2011, une autre pilule EP (NOMAC/E2) à base d'un œstrogène naturel fera très probablement son apparition. Il s'agit d'une pilule monophasique contenant 24 comprimés actifs (1,5 mg d'œstradiol + 2,5 mg de nomégestrol acétate) suivis de 4 comprimés placebo [4]. Les premiers résultats très prometteurs obtenus avec cette pilule ont été rapportés lors du 8<sup>e</sup> congrès de la Société européenne de gynécologie (Rome, 10-13 octobre 2009).

– Une 3<sup>e</sup> pilule EP à base d'un autre œstrogène naturel, l'estétrol (E4) est également en cours de développement. Elle aurait un impact mammaire favorable [5].

Tableau 1 - Évolution du marché de la contraception de 2004 à 2008 en France

	2004	2005	2006	2007	2008
Pilules œstroprogestatives EP (en plaquettes/an)	64 448 627 627	64 098 470 470	63 225 832 832	61 415 188 188	60 808 682
Dispositif transdermique EP (en boîtes de 3 patches/an)	199 022	305 309	361 805	360 400	406 682
Anneau vaginal EP (en unités/an)	91 110	270 619	465 152	670 283	870 171
Pilules micro-progestatives (en plaquettes/an)	4 813 280	5 368 774	5 912 297	6 261 899	6 867 479
Système intra-utérin au lévonorgestrel (en unités/an)	276 243	296 951	322 670	340 118	353 532
DIU au cuivre (en unités/an)	325 000	320 000	294 000	268 000	287 811
Implant hormonal à l'étonogestrel (en unités/an)	87 658	107 694	108 322	118 053	140 089
Progestatifs injectables (en unités/an)	28 645	21 313	18 610	20 211	21 588
Contraceptifs d'urgence (en unités/an)	926 228	1 033 533	1 099 928	1 181 104	1 209 278
* à l'exclusion des préservatifs masculins et féminins et des spermicides Source : Industrie pharmaceutique					

– Parmi les autres innovations en contraception orale EP, il faut signaler la mise sur le marché français de Varnoline® continu à base de désogestrel, progestatif de 3<sup>e</sup> génération, remboursée par la sécurité sociale. C'est une véritable innovation dans le domaine social de la contraception en France.

– Enfin, il faut s'attendre à l'apparition très prochaine en France de la pilule EP Dienille® (dienogest 2 mg/EE 30 mcg), déjà commercialisée dans une dizaine de pays sous le nom de Valette® et approuvée dans certains pays européens dans le traitement de l'acné modérée.

## 1.2. Patch œstroprogestatif

Le patch EP Evra® progresse discrètement, passant d'environ 360 000 unités par an en 2007 à 406 000 en 2008. Ce contraceptif hebdomadaire, favorable en matière d'observance, mériterait de progresser davantage. Cependant aux États-Unis, où le patch Evra® est plus dosé en éthinylestradiol (EE) (750 µg EE) que celui disponible en France (600 µg EE), le risque thrombo-embolique veineux associé à ce

contraceptif serait significativement plus élevé que celui des pilules contenant le même progestatif (norgestimate) et 35 µg d'EE (Cole *et al.*, 2007).

Parmi les perspectives en contraception EP transdermique se prépare un autre patch œstroprogestatif à base de gestodène (Fidencia®). Il s'agit également d'un patch matriciel hebdomadaire mais il est de dimensions plus réduites (10 cm<sup>2</sup>) et transparent. Il est en cours d'études de phase III. Il serait disponible en 2012.

### 1.3. Anneau vaginal EP

L'anneau vaginal EP Nuvaring®, lui, progresse très significativement en France, passant d'environ 91 000 unités en 2004, à 270 000 en 2005, 465 000 en 2006, 670 000 en 2007 et plus de 870 000 unités en 2008.

Il est probable que cette tendance à la hausse de l'anneau vaginal contraceptif mensuel se poursuive en 2009 étant donné l'intérêt de la voie vaginale, en particulier en hormonothérapie.

Un autre anneau vaginal contraceptif œstroprogestatif, celui du Population Council, est en cours d'approbation par la FDA aux États-Unis. Il s'agit d'un anneau diffusant de l'éthinylestradiol et de la nesterone, progestatif très voisin de la progestérone naturelle, inactif *per os*. Cet anneau, dont les études de phase III sont terminées, est destiné à être placé dans le vagin pendant 21 jours, puis retiré pendant les 7 jours suivants et réutilisé ensuite de la même manière pendant 1 an. L'intérêt au moins au plan économique d'un tel anneau est évident.

## 2. MICROPILULES PROGESTATIVES PURES

Les micropilules progestatives pures (MPP) continuent de progresser d'année en année en France : environ 4,8 millions d'unités en 2004, 5,4 en 2005, 5,9 en 2006, 6,2 en 2007 et 6,8 millions d'unités en 2008. Cette progression des MPP est particulièrement nette pour la 75 µg de désogestrel (Cerazette®) étant donné sûrement sa tolérance à l'oubli de 12 heures comparable à celle des pilules EP. Trois micropilules progestatives figurent dans le dictionnaire Vidal 2009 : Cerazette® (non remboursée) ainsi que Microval® et Milligynon® (remboursées).

### 3. MÉTHODES DE CONTRACEPTION RÉVERSIBLES DE LONGUE DURÉE

#### 3.1. Dispositifs intra-utérins au cuivre (DIU-Cu)

Les DIU au cuivre sont passés de 268 000 unités en 2007 à près de 289 000 en 2008.

Comment expliquer cette progression, même discrète, succédant à une baisse continue de la contraception intra-utérine au cuivre depuis 2002 (340 000 unités) jusqu'en 2006 (294 000 unités) ? Une meilleure promotion des DIU-Cu par les firmes pharmaceutiques concernées, en particulier CCD et HRA-Pharma, me semble la réponse la plus appropriée. L'action humanitaire en Afrique des laboratoires HRA dans le domaine des DIU-Cu a dû probablement contribuer à ce regain d'intérêt pour cette contraception qui demeure la plus performante en matière de coût/efficacité.

Parmi les innovations notables en contraception intra-utérine non hormonale, il faut noter l'apparition de nouveaux DIU au cuivre moins volumineux et pouvant mieux convenir aux nullipares, tels que le TCu380-Nul<sup>®</sup> disponible au Mexique, le Gynefix330<sup>®</sup> et le Gynefix<sup>®</sup>200, disponibles en Belgique. Ces deux derniers DIUs sans armature doivent s'implanter dans le myomètre du fond utérin. Il faut donc en acquérir la technique de pose, ce qui est facile [6].

#### 3.2. Système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) (Mirena<sup>®</sup>)

Ce système continue son « irrésistible ascension » dépassant à lui seul la totalité des DIU au cuivre en particulier sur le marché français, et ce, depuis l'année 2006. Pour ceux qui s'intéressent aux chiffres : environ 276 000 unités vendues en 2004 en France, 297 000 en 2005, 323 000 en 2006, 340 000 en 2007 et plus de 350 000 en 2008. Mirena<sup>®</sup> est approuvé dans 117 pays en contraception. Les raisons probables du succès de ce SIU-LNG ? Une efficacité contraceptive reconnue et, surtout, des indications thérapeutiques en dehors de toute contraception. Mirena<sup>®</sup> est en effet indiqué dans le traitement des ménorragies fonctionnelles dans 110 pays dont la France. Ce système est à proposer en 1<sup>re</sup> intention parmi les traitements médicaux des ménorragies fonctionnelles selon les recommandations du CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) (décembre

2008) et du National Institute for Health and Clinical Excellence (UK 2007). Par ailleurs, ce SIU-LNG bénéficie d'une autre indication, le traitement hormonal substitutif de la ménopause (en association avec un œstrogène) dans 107 pays. La France n'en fait pas encore partie. Dans cette indication, des systèmes intra-utérins successeurs du Mirena® semblent plus appropriés car notamment moins volumineux. Parmi ces futurs SIU-LNG peuvent figurer : le Fibroplant-LNG®, le Femilis®, le Femilis Slim® [6] et le LCS® (Levonorgestrel Contraceptive System).

D'autres indications du Mirena® en dehors de la contraception, du traitement des ménorragies fonctionnelles et du THS, sont pour le moment uniquement potentielles : c'est le cas de l'endométriose [7], de l'adénomyose et des troubles héréditaires de la coagulation.

Enfin, les DIUs d'après-demain pourraient être à base d'anti-progestérones ou de SPRMs (Modulateurs Sélectifs des Récepteurs de la Progestérone) tel que le ZK230-211 ou le VA-2914 (ulipristal). Ces systèmes, chez l'animal, sont associés à une aménorrhée ou à une quasi-aménorrhée. Ce qui peut être considéré comme un avantage par de nombreuses femmes lorsque ces systèmes seront utilisés dans l'espèce humaine. Il reste cependant à démontrer l'innocuité endométriale de tels systèmes sur le long terme [8].

### 3.3. Implant progestatif Implanon®

Il progresse nettement en France passant d'environ 118 000 unités en 2007 à plus de 140 000 unités en 2008. Une meilleure connaissance de ce contraceptif dont l'efficacité est excellente et le taux de continuation élevé malgré les saignements irréguliers qui lui sont associés, ainsi qu'une formation continue du corps médical à l'insertion et au retrait de cet implant, expliquent probablement cette progression. En 2009 ou 2010, le nouvel Implanon® (Implanon NXT®) radio-opaque et utilisant un nouvel inserteur, plus ergonomique, sera très probablement disponible en France. L'autre innovation notable concernant cet implant, c'est son nouveau site d'implantation : face interne du bras non dominant, en avant de la gouttière bicipito-tricipitale, en regard de la face interne du muscle biceps, 6 à 8 cm au-dessus de l'épitrachée.

### 3.4. Contraception progestative trimestrielle injectable (Dépo-Provera®)

Elle reste peu utilisée en France, mais elle progresse elle aussi passant d'environ 20 000 unités en 2007 à plus de 21 500 unités en 2008. La recommandation récente de l'OMS de tolérer un retard de 4 semaines par rapport aux 3 mois conseillés habituellement entre 2 injections ainsi que la non-réticence à utiliser ce contraceptif malgré les craintes d'ostéopénie qui lui sont associées, exprimée par l'OMS en 2005 et très récemment par l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) expliquent-elles ce regain d'intérêt pour le Dépo-Provera® ?

La principale innovation concernant cette méthode contraceptive est la disponibilité, notamment aux États-Unis et en Union Européenne du DMPA-SC 104mg. Il s'agit du Dépo-Provera® mais dosé à 104 mg au lieu de 150 mg et pouvant être administré (éventuellement par auto-injection) par voie sous-cutanée au lieu de la voie intramusculaire comme le nécessite le Dépo-Provera® classique. Ce DMPA SC 104 pourrait être associé à moins d'effets secondaires que le DMPA habituel (150 mg) et donc bénéficier d'un regard plus favorable par le corps médical.

## 4. CONTRACEPTION D'URGENCE

En France, la contraception d'urgence se résumait, jusqu'à très récemment, en Norlevo® 1,5 mg dont la progression se poursuit régulièrement. Plus de 100 000 plaquettes de ce contraceptif d'urgence sont vendues en France par mois. Plus précisément 1 209 000 unités ont été vendues en 2008 *versus* 1 181 000 en 2007 et environ 1 100 000 unités en 2006. 20 % environ des ventes de Norlevo® concerneraient les mineures.

L'importante innovation dans ce domaine est le lancement cet automne 2009 du nouveau contraceptif d'urgence Ellaone®. Ellaone® contient 30 mg d'ulipristal acétate (CDB-2914), un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRMs) ayant des effets antagonistes et partiellement agonistes au niveau des récepteurs de la progestérone.

Ce nouveau contraceptif d'urgence (CU) est indiqué dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non ou mal protégé (RSNP). Pour rappel, le Norlevo® (LNG 1 500 µg) est indiqué dans les 72 heures suivant un



RSNP. Le mécanisme d'action essentiel de l'ulipristal acétate est d'inhiber ou de retarder l'ovulation. Le mécanisme d'action secondaire est d'altérer l'endomètre, le rendant impropre à l'implantation.

L'intérêt d'Ellaone® est d'avoir une efficacité prolongée jusqu'à 120 heures après un RSNP. Taux global de grossesse = 2,1 %. Taux de grossesse de 2,3 % entre 48 et 72 heures après RSNP ; de 2,0 % entre 73 et 96 heures ; et de 1,3 % entre 97 et 120 heures après un RSNP (Fine *et al.*, 2009 [9]). Dans une étude randomisée comparant l'ulipristal acétate (UPA) 30 mg au LNG 1 500 µg prescrits dans les 120 heures après RSNP, l'odds ratio de l'UPA *versus* LNG a été de 0,59 (95 % IC : 0,31-1,14). Ce résultat n'est pas statistiquement significatif, mais les grossesses évitées après UPA ont été plus nombreuses qu'après LNG (Cameron *et al.*, 2009 [10]).

En résumé : Ellaone® (par ailleurs bien toléré et suivi d'un retard de règles  $\geq 7$  jours chez 19,2 % des femmes) semble plus efficace que Norlevo®, en particulier lorsqu'il est utilisé entre 72 heures et 120 heures après RSNP et, contrairement à Norlevo®, son efficacité ne diminue pas avec le temps écoulé après le rapport sexuel non protégé pendant les 120 heures suivant sa prise.

Ellaone® pourrait être considéré comme un réel progrès en contraception d'urgence s'il n'était pas beaucoup plus cher que Norlevo®.

## CONCLUSION

Le marché de la contraception moderne réversible semble donc en pleine expansion en France et ses perspectives d'avenir à court terme semblent très prometteuses.

D'autre part, la stérilisation féminine par voie hystéroscopique (méthode Essure®) (traitée ailleurs dans le livre des 33<sup>es</sup> Journées nationales du CNGOF) continue elle aussi de progresser régulièrement : 3 000 procédures en 2005, 6 000 en 2006, 9 500 en 2007, et 14 000 en 2008 [11].

Cette dynamique de la contraception, en particulier de longue durée, en France, finira-t-elle par retentir favorablement sur la fréquence des grossesses non désirées et de IVG ? On ne peut que le souhaiter.

## Bibliographie

- [1] Serfaty D. La contraception en France : un marché en pleine expansion. *Genesis Mars* 2009;138:15-16
- [2] Hoy SM, Scott LJ. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2009;69(12):1635-1646.
- [3] Ahrendt H-J, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009. Sous presse.
- [4] Serfaty D, Christin-Maitre S, Ochsenbein E, Thomas JL. Comparison of two regimens of a new monophasic oral contraceptive combining 17-beta-estradiol and nomegestrol acetate. Poster n° 758, XIX FIGO, 4-9 October 2009, Cape Town.
- [5] Hugon J. Contraception du futur chez la femme : enjeux et modalités. Mémoire de Diplôme Inter-Universitaire de Contraception. Universités Paris VI et Paris VII, Juillet 2009, page 21.
- [6] Wildemeersch D. Intrauterine drug delivery for contraception and gynecological treatment Thesis, University of Gent (Belgium), 21 October 2008.
- [7] Vigano P, Somigliana E, Vercellini P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis : biological and clinical evidence. *Women's Health*, 2007;3(2): 207-214.
- [8] Chabbert-Buffet N, Bouchard P, Bergeron C, Foidart JM, Pintiaux A et le groupe d'étude du VA 2014. SPRMs et sécurité endométriale. Tendances pour les spécialistes (hors série JLGO) Septembre 2009.
- [9] Fine P, Ginde S, Morfesis J, Mathé H, Gainer E. A multicenter trial of ulipristal acetate for late-intake emergency contraception. Abstract presented at the 8th Congress of the European Society of Gynecology, Rome, Italy, 10-13 September 2009.
- [10] Cameron S, Glasier A, Fine P, Mathé H, Gainer E. Ulipristal acetate compared to levonorgestrel for emergency contraception within five days of unprotected intercourse: a randomized controlled trial. Abstract presented at the 8th Congress of the European Society of Gynecology, Rome, Italy, 10-13 September 2009.
- [11] Serfaty D *et coll.* Contraception. Éditions Masson, Paris, 4<sup>e</sup> édition 2010 (sous presse).