

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS 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*

Nouveautés en contraception orale : contraceptifs saisonniers, pilules au 17 β -œstradiol

C. QUÉREUX, C. ROCHE, S. DEFERT, O. GRAESSLIN *
(Reims)

Résumé

En contraception orale œstroprogestative (CO), deux axes innovants sont à souligner en 2009. La prise en continu de la pilule soit de manière saisonnière, soit en vrai régime continu, bien que non accessible encore en France, répond aux besoins modernes que les femmes expriment quant à leurs règles ; et si la CO pouvait être sans règles... L'adhésion à la méthode est bonne dans les pays où elle est accessible, même si la fréquence des saignements reste un certain handicap. L'arrivée récente d'une pilule à l'œstradiol (enfin) est une forme de révolution avec l'espoir de rendre la contraception orale non délétère sur le long terme tout en gardant une parfaite tolérance immédiate. L'association du valérate d'œstradiol avec le diénogest dans la pilule Qlaira[®], originale par son schéma d'administration évolutif sur 28 jours, est remarquable pour sa bonne tolérance, son efficacité, son contrôle du cycle et des périodes de saignement proches de

* CHU de Reims - Service de gynécologie-obstétrique Alix de Champagne -
51092 Reims cedex

E-mails : cquereux@chu-reims.fr, clemenceroche@yahoo.fr, sophie.walera@free.fr,
olivier.graesslin@gmail.fr

Correspondance : cquereux@chu-reims.fr

l'état physiologique. Une autre pilule à base d'œstradiol micronisé et d'acétate de nomégestrol est en cours d'enregistrement auprès de l'EMEA. Elle sera proposée en schéma monophasique 24 jours/28.

Mots clés : contraception orale, Qlaira[®], pilule œstradiol naturel, pilules en continu, pilules à cycle étendu

La contraception orale (CO) continue à innover dans différents domaines : remboursement d'une pilule au progestatif de 3^e génération, apparition de nombreux génériques qui en 2009 représentent 15 des 42 pilules œstroprogestatives figurant dans le Vidal[®], essor des pilules contenant de la drospirénone... et la recherche continue avec l'arrivée récente d'une pilule à l'œstradiol (enfin), une autre étant en cours d'enregistrement. L'autre axe innovant, non accessible encore en France répond aux besoins modernes que les femmes expriment quant à leurs règles ; et si la CO pouvait être sans règles... c'est le sens des pilules saisonnières et continues.

LES CONTRACEPTIFS SAISONNIERS

Contraception hormonale sans règles... la règle au 21^e siècle ?

Les règles sont-elles nécessaires ? Et si on supprimait les menstruations ? Choisir d'avoir ses règles, comment et quand ? Bleed or not to bleed?

Le cycle traditionnel de la pilule contraceptive orale de 28 jours (21 comprimés actifs suivis de 7 jours libres ou de 7 jours de placebo durant lesquels survient une hémorragie de privation) a été créé initialement pour reproduire le cycle menstruel naturel, et n'a en réalité aucun fondement biologique. Les pressions sociales et culturelles lors de la mise en place de la pilule contraceptive dans les années cinquante avaient influencé ce mode d'administration, plus que de réelles considérations scientifiques [1].

Depuis quelques années, de nouvelles perspectives s'offrent aux femmes en âge de procréer avec l'avènement des nouvelles contraceptions permettant de réduire les périodes menstruelles comme l'implant, le SIU hormonal au lévonorgestrel, l'anneau vaginal et plus

récemment les pilules à cycle étendu. Dès lors, les menstruations deviennent plus un choix qu'une nécessité.

Actuellement, les règles sont de plus en plus vécues comme une contrainte ; l'inconfort menstruel reste une raison majeure de consultation gynécologique [2] et il existe une volonté notable des femmes de souhaiter diminuer les périodes menstruelles. Dans les pays économiquement développés, les études montrent que 50 à 70 % des femmes désireraient un espacement des règles, et en cas de contraception, 10 à 40 % seraient favorables à une aménorrhée, mais à condition que celle-ci soit rapidement réversible, sans effet secondaire, et sans impact sur la reprise rapide de leur fertilité ultérieure [3].

Il existe peu de bénéfice médical ou personnel à la survenue mensuelle des règles si ce n'est de s'assurer de l'absence de grossesse ou d'insuffisance ovarienne, et curieusement pour certaines femmes « bien perdre » est mieux (naturel, un repère, sentiment de purification ?...).

En revanche, certaines pathologies pourraient trouver un bénéfice à la diminution des règles ; c'est le cas des ménorragies (dans le cadre d'adénomyose ou de myomes), des dysménorrhées, du syndrome prémenstruel, de l'endométriose, des anémies ou des affections hémorragiques (Tableau 1) [4].

Tableau 1 - Indications médicales et de confort de la contraception orale en cycles étendus [4]

- Ménométrorragies : saignement utérin dysfonctionnel, fibromyomes, adénomyose
- Troubles héréditaires de la coagulation : von Willebrand, hémophilie, déficit en F XI...
- Troubles acquis de la coagulation : anticoagulants à long terme, thrombocytopénie...
- Anémie
- Dysménorrhée (primaire, secondaire)
- Endométriose, douleurs pelviennes chroniques
- Syndrome prémenstruel
- Complications cycliques menstruelles : asthme, arthrite, migraines, céphalées, épilepsie, dépression, contrôle du diabète, périménopause...
- Confort : sport/compétition, vacances, profession (armée, affaires), vie sexuelle...

La disparition des règles avec la prise de la pilule en continu présente d'autres avantages potentiels comme d'améliorer l'observance, de diminuer l'absentéisme au travail ou à l'école lié aux douleurs des règles des adolescentes, de diminuer les dépenses en protections hygiéniques et de ne plus interférer avec les activités de la vie quotidienne [5].

Pilules à cycle étendu ou en régime continu

Dans ce contexte est apparue en 2003 sur le marché américain **Seasonale**[®], la première pilule à cycle étendu, commercialisée par Duramed Pharmaceuticals, Inc. (filiale de Barr Pharmaceuticals, Inc.), suivie ensuite par un produit dérivé **Seasonique**[®] sortie en 2006.

Présentée en boîtier de 91 comprimés, Seasonale[®] permet de diminuer les périodes de menstruations de 13 à 4 par an, soit « une fois par saison » : il est constitué de 84 comprimés actifs suivi de 7 comprimés de placebo. La composition des comprimés actifs est bien connue puisque c'est l'équivalent de Minidril[®], avec 30 µg d'éthinylœstradiol (EE) et 150 µg de lévonorgestrel (LNG). Dans Seasonique, les 7 comprimés de placebo ont été remplacés par de faibles doses d'EE (10 µg).

C'est ensuite en 2007 que la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la commercialisation de la première pilule contraceptive en régime continu, sous le nom de **Lybrel**[®] : 365 comprimés composés chacun de 20 µg d'EE et 90 µg de LNG, sans aucun comprimé de placebo.

L'idée n'est pas nouvelle, et depuis Loudon en 1977 [6] qui étudia une pilule combinée à 50 µg prise en continu pendant 3 cycles, de nombreuses études ont porté sur l'utilisation des pilules œstroprogestatives en cycle étendu et ont affirmé leur efficacité et leur sécurité. La question est donc de savoir quelle peut être, dans ce contexte, l'efficacité contraceptive de ces nouvelles pilules, la qualité du contrôle du cycle menstruel, l'observance, les effets ou les bénéfices secondaires, mais aussi de s'interroger sur leur intérêt chez l'adolescente qui sollicite volontiers une aménorrhée et une simplicité de prise.

Depuis son approbation en 2003 par la FDA, Seasonale[®] est utilisée régulièrement par plus d'un demi-million de femmes aux États-Unis. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées dans une étude clinique de phase 3, randomisée multicentrique, portant sur 1 400 patientes âgées de 18 à 40 ans et prolongée par un essai de deux années supplémentaires [7]. En ce qui concerne Lybrel[®], on ne retrouve que des études d'observation dont la principale menée en 2006 pendant un an par l'équipe d'Archer, et portant sur 2 134 femmes âgées de 18 à 49 ans [8].

Quelle efficacité contraceptive ?

Avec les pilules traditionnelles, l'intervalle libre sans hormone crée un risque d'ovulation en permettant un recrutement folliculaire précoce durant les 7 jours sans pilule active. Le risque de grossesse est d'autant

plus important que les oublis de pilule sont les plus fréquents au moment des périodes de transition entre deux plaquettes, avec jusqu'à 18 % des femmes qui oublient de reprendre la pilule après la semaine d'arrêt [9]. Les solutions proposées ont donc été de réduire l'intervalle libre sans hormone pour permettre une meilleure inhibition hypothalamo-hypophysaire d'une part [10-12], et d'améliorer la compliance d'autre part en favorisant les traitements continus, comme démontré dans l'étude Coraliance [9].

Ainsi, Archer a étudié l'inhibition de l'ovulation chez 37 patientes ayant pris Lybrel[®] pendant 84 jours. Il retrouve un blocage de l'ovulation dans 100 % des cas avec un score de Hoogland et Skouby (1993) montrant une meilleure suppression de l'activité ovarienne qu'avec une pilule classique. À l'arrêt de Lybrel[®], il observe une ovulation spontanée en moyenne dans les 15,6 (+/- 4,7) jours, avec une ovulation spontanée chez tous les sujets à 31 jours d'arrêt de la contraception [13].

Miller, dans une étude randomisée, compare la prise cyclique et continue d'une pilule contenant 20 μ g d'EE et 100 μ g de LNG pendant un an, et confirme la meilleure compliance en cas de prise continue ; durant les 3 premiers cycles, 30 % des patientes ont oublié au moins 3 comprimés en cas de traitement cyclique contre 15 % en cas de traitement continu ; au bout d'un an on retrouve respectivement des taux de 32 % contre 7 % [14].

En ce qui concerne l'efficacité contraceptive proprement dite de ces nouveaux régimes contraceptifs exprimée par l'indice de Pearl, on retrouve dans les études des résultats comparables à ceux des pilules cycliques traditionnelles. L'efficacité contraceptive de Seasonale[®] par rapport à la même pilule en cycle conventionnel, en utilisation parfaite, montre respectivement une valeur de l'indice de Pearl de 0,6 % (cycle étendu) contre 1,78 % (cycle conventionnel) [7]. Pour Lybrel[®], on retrouve également une bonne efficacité contraceptive avec un indice de Pearl à 1,33, résultat comparable aux pilules cycliques microdosées classiques. On ne retrouve pas d'augmentation du taux de grossesse en cas de BMI supérieur ou égal à 30 kg/m² ou en cas de poids supérieur à 90 kg pour Seasonique[®] ; Seasonale[®] garde la même efficacité contraceptive quel que soit le poids [15].

Qualité du contrôle du cycle

Avec la pilule saisonnière, un des événements essentiels dont on doit informer les patientes est la survenue, dans les premiers mois, de

saignements imprévus (« breakthrough bleeding ») et de **spottings**. Ainsi dans l'étude randomisée d'Anderson [7] comparant Seasonale® et son équivalent en cycle conventionnel (Nordette®) pendant 1 an, on observe 38 jours de saignements imprévus ou **spottings** avec le cycle étendu, contre 18 jours avec Nordette®. Le nombre moyen de saignements imprévus/**spottings** par cycle est de 12 au premier cycle de Seasonale®, de 6 aux second et troisième cycles, pour atteindre 4 jours lors du quatrième cycle (incidence que l'on retrouve avec les régimes des pilules classiques lorsqu'on rapporte au nombre de jours de saignements imprévus par mois). À la fin de l'étude, 41,5 % des patients sous cycle étendu ne rapportent aucun jour de saignement inattendu et plus de 80 % des patientes ont moins de 6 jours de saignements imprévus par période de 90 jours. Il y a donc une diminution des **spottings** dès le troisième mois qui se confirme à partir de 6 mois avec pour preuve la très nette diminution des arrêts du traitement pour saignement à partir du sixième mois. En ce qui concerne les saignements attendus (« withdrawal bleeding »), on observe une diminution significative des périodes de « règles » puisqu'ils ne surviennent que tous les trois mois. Avec Seasonale® on passe donc de 53 à 35 jours de saignements par an. Ainsi, si l'on s'intéresse au nombre total de jours de saignements (prévus ou imprévus), on retrouve un résultat identique dans les deux groupes avec 48 jours par an pour le cycle étendu et 51 jours pour le cycle conventionnel.

Avec la pilule en régime continu, une étude de 2 134 patientes a comparé de manière randomisée la combinaison EE 20 + LNG 100 prise en continu pendant 12 cycles (Lybrel®) à une prise cyclique conventionnelle pendant 12 cycles [8]. Le premier mois, seulement 2,3 % des patientes sont en aménorrhée totale contre 58,7 % après un an d'utilisation. En ce qui concerne les saignements inattendus (nécessitant une protection) et les **spottings**, ils concernent 93,9 % des patientes le premier mois, avec une diminution progressive puisqu'au 3^e mois ils ne concernent plus que 47,5 % des patientes pour atteindre 21 % lors du 13^e mois avec une moyenne de 4 jours de métrorragies et 3 jours de **spottings** par plaquette de 28 jours.

Les saignements imprévus et **spottings sont un facteur essentiel d'arrêt du traitement.** Dans l'étude d'Anderson [7], le taux de discontinuation est de 41 %, donc élevé pour Seasonale®, dont 7,7 % d'arrêt du fait des saignements imprévus (1,2 % pour Nordette®). Ce phénomène est encore plus marqué, dans l'étude d'Archer [8] sur Lybrel® où le taux de discontinuation est de 57 % avec 17 % d'arrêt du fait de la survenue de saignements imprévus (soit 8,7 % de l'ensemble des patientes). Après un an de traitement, encore 41,3 % des patientes

ne sont pas en aménorrhée sous régime continu, facteur important de discontinuation qui pourrait expliquer le taux élevé d'arrêt par rapport à la prise cyclique.

Si l'on compare de manière randomisée une pilule contenant 20 μ g d'EE/100 μ g LNG prise de manière cyclique ou continue, on observe une diminution progressive des saignements avec 49 % d'aménorrhée au cours du cycle trois en cas de prise continue pour atteindre 88 % au bout d'un an. En ce qui concerne les spotting, bien qu'ils soient initialement plus fréquents sous régime continu, les choses s'inversent à partir du 9^e mois où ils deviennent moins importants que sous traitement cyclique conventionnel [14].

Kwicien a utilisé la même formule contraceptive pour comparer une prise en 21/7 *versus* une prise continue pendant 168 jours ; il retrouve une diminution significative du nombre de jours de saignements nécessitant une protection, 18,4 jours *versus* 33,8 jours [16].

Très récemment, une étude croisée a étudié l'impact de l'ajout de 10 mg d'EE pendant les 7 jours de placebo de Seasonale[®] (que l'on retrouve dans Seasonique[®]). Cette étude laisse penser que l'on aurait une diminution des saignements imprévus grâce à l'ajout de faible dose d'œstrogène, avec une différence significative lors des 4 cycles de l'étude. Une véritable étude comparative directe « head to head » reste nécessaire pour pouvoir conclure [17].

Concernant le profil de saignements, le taux de satisfaction est bon dans les principales études sur les pilules à régimes étendus (70 % dans l'étude de Kwicien et 77 % pour Lybrel[®]) ; dans plus de 60 % des cas les patientes préfèrent poursuivre cette contraception plutôt que de retourner à un régime traditionnel.

Effets secondaires, effets bénéfiques

Les principaux événements indésirables rapportés sont les mêmes sous régime continu ou conventionnel avec en premier lieu les spotting, les céphalées, les mastodynies, les douleurs pelviennes, la prise de poids, les troubles de l'humeur et l'acné.

Il est clairement établi que les symptômes menstruels sont plus fréquents durant l'intervalle libre sans hormone que durant la prise de comprimés actifs [18]. Peu d'études sur les régimes étendus se sont intéressées à l'effet de ces régimes contraceptifs sur les symptômes menstruels et le syndrome prémenstruel. De manière unanime, elles mettent en évidence que le groupe à cycle étendu a de meilleurs résultats en ce qui concerne les céphalées, la fatigue, le ballonnement

abdominal, les variations d'humeur et les douleurs pelviennes. Ainsi, on observe une amélioration des symptômes menstruels sous régime étendu de 30 µg d'EE et 3 mg de drospirénone pris pendant un an en comparaison au cycle 21/7 traditionnel, cet effet bénéfique semblant persister au cours du temps [19]. De même sous 20 µg d'EE /100 µg de LNG en prise continue, il y a une diminution significative de la sensation de ballonnement (0,7 jours *versus* 11,1 en prise cyclique ; $p = 0,04$) et des douleurs menstruelles (1,9 *versus* 13,3 $p < 0,01$) [16].

Au niveau métabolisme lipidique et glucidique, on retrouve les mêmes profils de variations dans les régimes conventionnels ou étendus, et il en est de même pour l'effet procoagulant ainsi que pour l'effet sur les tests biologiques habituels, y compris les paramètres hépatiques. Pour Lybrel[®], le profil de tolérance retrouvé est le même qu'avec une pilule minidosée classique. L'étude comparative d'Archer avec une pilule de 21 jours de même formule retrouve les variations biologiques typiques et identiques [8].

En ce qui concerne le risque vasculaire, les études rapportent un seul accident vasculaire : une embolie pulmonaire durant le 3^e cycle étendu de EE 30 µg + LNG 150 µg, chez une femme de 31 ans, obèse (BMI : 31 kg/m²), dans les suites d'un voyage en avion [7].

Machado affirme que le risque thromboembolique en cas d'utilisation en continu d'une pilule d'EE et de gestodène est similaire à son utilisation en prise cyclique [20].

Deux études randomisées comparant les régimes cycliques aux régimes continus se sont intéressées à l'effet endométrial en réalisant des échographies et/ou des biopsies ; l'épaisseur de l'endomètre a toujours été retrouvée inférieure à 5 mm et aucune hyperplasie n'a été mise en évidence sur les biopsies [14, 16].

La sécurité endométriale de Seasonale[®] a été étudiée par l'équipe d'Anderson en 2005 [21] : à 12 mois d'utilisation on retrouve 65 % de biopsies atrophiques, 10 % de prolifératives, 6,3 % de sécrétoires, une absence d'hyperplasie ou d'adénocarcinome, ainsi qu'un stroma sans hyperhyalinisation, et avec un aspect vasculaire identique à celui retrouvé après un an de la même combinaison en régime conventionnel. De plus, il existe un retour rapide vers des aspects endométriaux cycliques classiques, et ce, dès le premier cycle spontané qui suit un an de traitement continu. Plus récemment, l'effet endométrial a été étudié en réalisant des biopsies endométriales à 63 patientes traitées par Seasonique[®] ; après un an de traitement, il n'a pas été retrouvé de modification inattendue de la structure endométriale que ce soit durant le traitement œstroprogestatif ou pendant les 7 jours de faibles doses d'œstrogènes. Il n'a été observé aucun cas d'hyperplasie endométriale

ou de cancer. L'administration de faible dose d'œstrogène durant les 7 jours habituels de placebo n'altère pas l'effet progestatif dominant de Seasonale® sur l'endomètre [22].

Et sur le long terme ? Il n'y a pas encore d'étude, en particulier sur l'effet au niveau des os et du système cardiovasculaire. Sur le plan du risque mammaire, on sait aujourd'hui qu'il existe une augmentation légère mais significative du risque de cancer du sein en cas de prise d'œstroprogestatif en régime conventionnel avec un risque relatif en cours d'utilisation de 1,24 [23], ce risque disparaît au-delà de 10 ans d'arrêt des œstroprogestatifs [24]. Il n'existe pas d'étude à long terme permettant d'évaluer le risque carcinologique mammaire de la prise continue des œstroprogestatifs, si ce n'est l'extension de deux ans de l'étude randomisée d'Anderson sur Seasonale® [25]. Durant ces deux années supplémentaires d'étude les auteurs rapportent cinq événements indésirables sévères : un calcul duodénal, une cholécystite, un cancer de la vulve, une maladie dépressive majeure et un fibrome utérin. Seulement les deux premiers ont été considérés comme ayant une possible relation avec la prise de pilule. Il s'agit d'effets indésirables connus et attendus de la contraception orale œstroprogestative.

L'inconvénient essentiel de ces régimes à cycles étendus est d'administrer sur le long terme plus d'hormone en comparaison aux régimes classiques. En effet, pour Seasonale® la patiente reçoit sur un an 23 % de plus d'EE et de LNG par rapport à Minidril® [26]. L'exposition aux œstrogènes et aux progestatifs avec Seasonale® est plus importante qu'avec une pilule identique à cycle traditionnel ; on ne sait pas encore si cette exposition plus importante sera associée à une augmentation du risque cardiovasculaire et mammaire. En théorie, il faudrait donc privilégier pour ces régimes étendus des pilules faiblement dosées. C'est le cas de Lybrel® qui ne contient que 20 μ g d'EE, ce qui sur un an représente un taux cumulé de 32,76 mg de LNG et de 7,28 mg d'EE, soit des doses cumulées plus basses qu'avec la plupart des pilules œstroprogestatives classiques ou à cycle étendu [8].

Des travaux en cours sur la drospirénone en régime continu

Sillem en 2003 a comparé Jasmine® (EE 30 μ g et 3 mg de drospirénone) en prise traditionnelle à la prise en cycle étendu (de 42 à 126 jours) [27] ; on observe une diminution significative des œdèmes des extrémités, des mastodynies, de la dysménorrhée, et une amélioration du bien-être général en régime continu. Ainsi, à 6 mois de régime étendu, 85 % des patientes se sentent mieux qu'au début du

traitement, et 97 % d'entre elles recommanderaient la prise de Jasmine® en cycle étendu. On voit donc que ces schémas étendus augmenteraient l'effet antiminéralocorticoïde et antiandrogénique de la drospirénone déjà apprécié dans les schémas classiques.

La tolérance, l'efficacité et l'adhésion de cette formule contraceptive ont été étudiées par Foidart *et coll.* avec une prise étendue pendant 126 jours [28] : de la même manière qu'avec Seasonique®, on retrouve une diminution du nombre de jours de saignements (avec en moyenne un premier épisode de saignement 99 jours après le début du traitement), une bonne tolérance et un taux d'adhésion de 68,4 %.

Actuellement, le laboratoire Bayer mène aux États-Unis une étude clinique de phase 3 visant à comparer la pilule Yaz® classique (EE 20 µg et 3 mg de drospirénone pendant 24 jours suivis de 4 jours de placebo) à Yaz Flex®, son équivalent en régime continu. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique d'un an incluant 1 756 patientes qui devrait se terminer en octobre 2009 [29], mais à l'heure actuelle il n'y a pas de commercialisation prévue...

Et chez l'adolescente ?

Il n'existe pas d'étude ayant porté sur l'utilisation des pilules à cycle étendu chez les adolescentes, et on retrouve peu d'information sur l'utilisation dans ce groupe d'âge dans les études existantes car la plupart du temps, l'âge inférieur à 18 ans est un critère d'exclusion. Pourtant, le cycle continu présenterait des avantages intéressants chez elles : si beaucoup d'adolescentes sont attirées par l'implant contraceptif, c'est en bonne partie pour la suppression espérée des menstruations. Avec les pilules en régime continu, la diminution des symptômes menstruels, la diminution du nombre de périodes de transition entre les plaquettes, la diminution du nombre de jours de saignements sont autant de points d'intérêt pour les ados... On pourrait donc espérer que les pilules à cycle étendu permettent une meilleure adhésion de l'adolescente à la contraception orale, mais une étude randomisée comparative avec les schémas cycliques reste nécessaire pour valider cette hypothèse et s'assurer de son efficacité contraceptive [30].

Conclusion

Les pilules à régime étendu offrent donc une nouvelle alternative contraceptive aux femmes qui n'ont par ailleurs pas attendu que les

laboratoires sortent des pilules en continu pour diminuer les périodes de saignements, et depuis longtemps des praticiens, sur la sollicitation de patientes demandeuses d'une aménorrhée ou présentant des symptômes menstruels, prescrivent volontiers une prise continue de pilule monophasique. Les études ont démontré que ces pilules saisonnières et continues offraient la même efficacité contraceptive et la même tolérance que les pilules cycliques traditionnelles. En permettant aux femmes de réduire les périodes de menstruations, on peut donc espérer améliorer la compliance en améliorant l'inconfort de la période périmenstruelle et ainsi améliorer la qualité de vie de ces femmes [31]. Il demeure la nécessité d'améliorer le profil de saignement afin d'améliorer l'adhésion, et de trouver la technique la plus efficace pour prendre en charge ces saignements irréguliers plus fréquents avec les pilules à régime prolongé. A quand les pilules à cycle étendu en France ? Lybrel® était attendu cette année sous le nom d'Anyar®...

LES PILULES À L'ŒSTRADIOL

Introduction

- La contraception œstroprogestative (EP) a eu depuis 40 ans un certain nombre d'évolutions.
- Une réduction des doses d'EE de 50 μ g à 15-20 μ g/jour, ce qui a amélioré la tolérance et a surtout nettement diminué les accidents thromboemboliques tout en maintenant un bon contrôle du cycle.
- Une évolution des progestatifs avec apparition des progestatifs dits de 3^e génération, ce qui a permis quelques propriétés additionnelles, métaboliques en particulier.
- Des modifications dans les schémas de la prise discontinue vers la prise continue contribuant à améliorer l'observance.
- La dernière, très attendue de longue date, est l'évolution de la composante œstrogénique des pilules. L'EE utilisé depuis 1960 a désormais un rival avec l'apparition de la première pilule à l'œstrogène naturel, l'œstradiol. Il s'agit d'une nouvelle contraception EP orale commercialisée en Europe depuis mai 2009 et en France depuis septembre 2009, sous le nom de

Qlaira®. Cette pilule est composée de valérate d'œstradiol (E2V) et de diénogest (DNG).

Une autre pilule au 17β-œstradiol (E2) est en développement et en attente d'enregistrement. Cette innovation très attendue est un pari sur l'avenir, avec l'espoir légitime d'une meilleure tolérance à long terme tant clinique (cardiovasculaire, mammaire...) que métabolique (lipides, hémostasie...).

VALÉRATE D'ŒSTRADIOL ET DIÉNOGEST (QLAIRA®)

Pourquoi du valérate d'œstradiol ?

Pour obtenir de l'œstradiol actif dans l'organisme en dehors de l'E2 micronisé, il n'y a que le valérate d'œstradiol déjà largement utilisé en ménopause. Cet ester du 17β-œstradiol naturel (E2) après administration orale est totalement absorbé avec libération rapide d'acide valérique et d'E2. L'équivalence reconnue est 2 mg E2V = 1,52 mg 17β-œstradiol micronisé [32]. Dans l'organisme cet œstradiol se comporte comme l'œstradiol endogène et subit une métabolisation rapide [33]. Les effets biologiques de 2 mg d'E2V sont selon les cibles comparables ou inférieurs à ceux de 20 µg d'EE, en particulier sur la synthèse des protéines hépatiques où 2 mg E2V équivalent à EE 10 µg [34].

Pourquoi seulement maintenant ?

Il y a eu de nombreuses tentatives antérieures avec E2 en contraception associées à différents progestatifs (désogestrel, acétate de noréthindrone, acétate de cyprotérone...) et différents schémas (monophasiques, biphasiques ...). Certes l'inhibition ovulatoire restait très efficace et les avantages métaboliques attendus apparaissaient mais le profil de saignements n'était pas satisfaisant avec 30 à 50 % de saignements intermenstruels.

C'est l'utilisation d'un progestatif connu mais nouveau en contraception - le diénogest - qui, associé à un schéma original de doses, a permis tant la fiabilité qu'un contrôle du cycle satisfaisant. Le diénogest associe une structure de dérivé norstéroïde et des propriétés des dérivés de la progestérone [35]. Il a des propriétés antiandrogéniques mais aucune activité œstrogénique, androgénique, glucocorticoïde ou

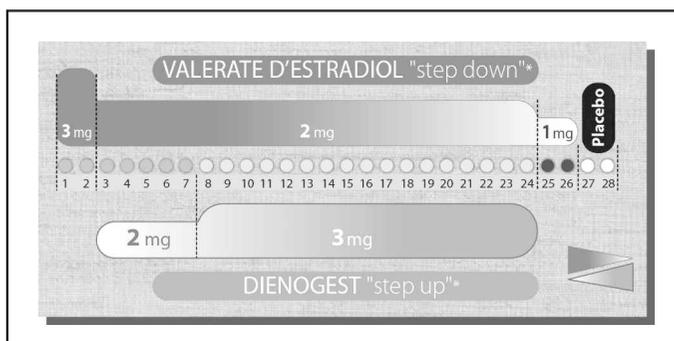
minéralocorticoïde significative *in vivo* [1]. Il n'a pas d'interaction avec les protéines de transport spécifiques (SHBG, cortisol-binding globulin CBG) et sa fraction libre dans le sang est de 10 %, 90 % étant liés à l'albumine [32]. Il a un tropisme endométrial marqué avec un effet sélectif sur la transformation de l'endomètre comparativement aux autres progestatifs [36]. Dans le THS, 2 mg de DNG suffisent pour assurer la protection endométriale [37]. L'effet anti-prolifératif du DNG sur les cellules endométriales a montré son intérêt dans le traitement de l'endométriose [38].

Qlaira®, un schéma original et évolutif

C'est une pilule quadriphasique aux posologies variables selon les phases (Figure 1) [39].

- L'œstradiol est dominant en première moitié de cycle et notamment les deux premiers jours de prise (3 mg), ce qui permet la prolifération de l'endomètre, puis est présent jusqu'en fin de cycle pour avoir un taux stable d'œstrogène (2 mg puis 1 mg), donc une administration de type step down. Les taux d'œstradiol sont compris entre 28,7 et 64,7 pg/ml [32], stables sur les 28 jours. Le niveau de l'œstradiol est équivalent à celui d'une phase folliculaire physiologique, ce qui suggère des fonctions œstrogénodépendantes maintenues. Ces résultats démontrent également que la production ovarienne endogène d'œstradiol est supprimée par absence de croissance folliculaire [40].
- Le diénogest est délivré de J3 à J24, à la dose de 2 mg puis de 3 mg pour une action endométriale optimale, donc selon un

Figure 1 - Schéma de doses de Qlaira®



type step up, ce qui améliore le contrôle du cycle, médiocre en cas d'utilisation fixe de ses constituants [39].

- La prise est continue sur 28 jours avec 26 comprimés actifs + 2 comprimés inactifs et la plaquette contient successivement 2 comprimés de 3 mg de valérate d'œstradiol, 5 comprimés de 2 mg de valérate d'œstradiol et 2 mg de DNG, 17 comprimés de 2 mg de valérate d'œstradiol et 3 mg de DNG, 2 comprimés de 1 mg de valérate d'œstradiol et enfin 2 comprimés placebo.
- Délivrée en conditionnement portefeuille, son prix non remboursé est de 9,5 à 14 €.

Efficacité

- Dans une étude préliminaire portant sur 406 femmes, évaluées par échographie endovaginale (mesure des follicules) et dosages plasmatiques de 17β -œstradiol et de progestérone, on a pu évaluer la dose optimale et la durée d'utilisation des composants permettant d'inhiber l'ovulation dans 95 % des cas [39].
- L'efficacité contraceptive de Qlaira® a été établie à partir des données provenant des trois études cliniques de phase 3 effectuées dans l'Union Européenne et aux USA/Canada [32]. L'indice de Pearl non corrigé chez les 18-50 ans est de 0,79 (IC 95 % : 1,23 borne supérieure) et de 1,01 chez les 18-35 ans (IC 95 % : 1,59 borne supérieure). Corrigé, l'indice est respectivement de 0,42 et 0,51.
- Parmi ces études, l'une a porté sur 1 377 patientes de 18 à 50 ans traitées pendant 20 cycles de 28 jours par Qlaira® ; c'est une étude multicentrique (Allemagne, Autriche et Espagne entre 2004 et 2006) et non contrôlée. L'indice de Pearl corrigé chez les 18-50 ans est de 0,34 et chez les 18-35 ans de 0,40, soit l'équivalent des autres contraceptions œstroprogestatives [41] (Tableau 2).

Contrôle du cycle

Une étude européenne randomisée en double aveugle [42] compare les périodes de saignements sur 3 mois et le contrôle du cycle menstruel (menstruations et les saignements intracycliques) chez 804 patientes réparties en deux groupes randomisés en double aveugle sur 7 cycles : un groupe sous Qlaira® et un autre sous pilule

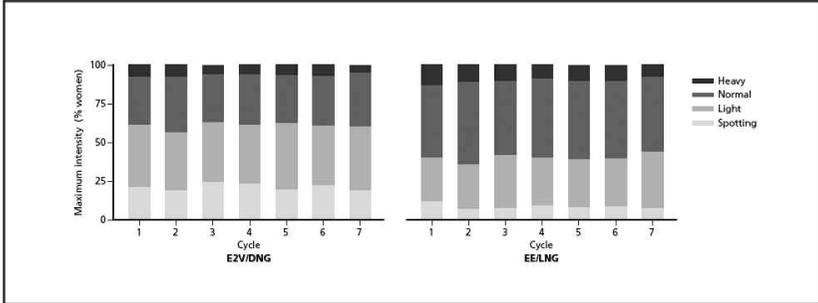
Tableau 2 - Indice de Pearl ajusté et non ajusté [41]

	Full analysis set*	Women aged 18–35 years
Unadjusted		
Women-years of exposure	1797.5	1277.5
No. pregnancies	13	12
Unadjusted Pearl Index (upper limit of 95% CI)	0.73 (1.24)	0.94 (1.65)
Adjusted†		
Women-years of exposure	1786.5	1268.5
No. pregnancies attributable to method failure	6	5
Adjusted Pearl Index (upper limit of 95% CI)	0.34 (0.73)	0.40 (0.92)
CI = confidence interval.		
*Women aged 18–50 years; †Adjusted for method failure.		

monophasique 20 μ g EE/100 μ g LNG pendant 21 jours suivis de 7 jours de placebo. Les périodes de saignement sont moins nombreuses sous E2-DNG pendant les deux périodes : de J-1 à 90 la moyenne des jours de saignement sous E2-DNG est de 17,3 alors que sous EE-LNG elle est de 21,5. Du 91^e au 180^e jour, on relève 13,4 jours de saignement en moyenne sous E2-DNG et 15,9 sous EE-LNG. La proportion moyenne de femmes ne présentant pas d'hémorragie de privation est de 19,4 % des femmes sous Qlaira[®] et de 7,7 % sous comparateur. On constate une absence d'hémorragie de privation sur au moins un des 7 cycles sous quadriphasique chez 56,7 % des femmes et chez 37,8 % sous EE-LNG ceci est surtout remarqué sur les 2 premiers cycles, très peu de patientes sont en aménorrhée sur les 7 cycles, environ 3,3 % sous E2-DNG et 0,5 % sous EE-LNG. Les règles sont plus courtes et moins abondantes sous E2/DNG (Figure 3). On note également un taux moyen de spotting (saignement intracyclique peu abondant) de 14 % des femmes sous E2/DNG *versus* 12 % sous l'autre contraception. Tout ceci induit un bon taux de satisfaction de la part des patientes avec 80 % satisfaites ou très satisfaites dans les deux groupes. Périodes de saignement et contrôle du cycle sont comparables dans les deux groupes, mais les menstruations sont plus courtes et plus légères sous Qlaira[®].

Dans l'étude multicentrique non contrôlée les résultats sont du même ordre en termes de fréquence des hémorragies de privation et d'intensité des saignements [41]. L'hémorragie de privation survient généralement lors de la prise des derniers comprimés de la plaquette

Figure 2 - Intensité des hémorragies de privation sous Qlaira® et association EE 20 µg/LNG 100 µg [42]



ou chez certaines femmes après la prise des premiers comprimés de la nouvelle plaquette [32].

Tolérance

Une contraception doit être efficace bien sûr mais également bien tolérée, ce qui a fait l'objet de plusieurs études.

- Dans l'étude européenne non contrôlée sur 1 377 patientes, il y a eu 295 abandons en cours de prise (21,4 %), ce qui est habituel avec les EP, dont 140 (10,2 %) pour effets indésirables. Cinq effets indésirables ont été considérés comme liés au traitement : un syndrome d'histoplasmose oculaire, un fibrome utérin, une hyperplasie nodulaire focale, un infarctus du myocarde et une thrombose veineuse profonde [41].
- Dans l'étude comparative européenne sont rapportées 3,8 % de mastodynies et 2,5 % de céphalées alors que sous l'EE-LNG on relève surtout de l'acné chez 3,3 % des femmes, et des céphalées chez 3,3 %. Dans les 2 groupes, on note 3,3 % de sorties d'essai pour effet indésirable. Les effets indésirables sérieux rapportés comme liés au traitement sont une rupture d'un kyste ovarien, un trouble du système nerveux autonome sous E2-DNG et un cancer du sein découvert trois mois après l'arrêt de la pilule EE-LNG monophasique [42].

Effets sur les paramètres métaboliques et hémostatiques

- Les paramètres métaboliques ont été analysés dans une étude contrôlée, comparative, randomisée, monocentrique, ouverte *versus* un CO triphasique au LNG chez 58 femmes âgées de 18 à 50 ans (Qlaira[®], n = 30 ; comparateur, n = 28) sur une durée de 7 cycles [32, 43]. L'HDL cholestérol dosé en début et fin d'étude augmente de 7,9 % sous E2-DNG et baisse de 2,3 % sous EE-LNG (non significatif à 0,05). Le LDL diminue de 6,5 % sous E2-DNG et de 3 % sous EE-LNG mais reste toujours dans les normes. On observe une augmentation des triglycérides dans les deux groupes mais en restant dans les normes (Tableau 3). La SHBG (sex-hormone binding globulin), CBG (cortisol binding globulin), et la TBG (thyroxine binding globulin) sont également observées dans les deux groupes : elles augmentent dans le groupe sous triphasique de façon plus importante que chez les patientes sous Qlaira[®] mais restent toujours dans les normes, excepté pour la SHBG chez les patientes sous triphasique où elles dépassent la limite supérieure.

Tableau 3 - Taux sériques et variations intra-individuelles entre l'inclusion et le cycle 7 sous Qlaira[®]/COC triphasique (EE/LN) [32, 43]

Lipid parameter (normal range and unit)	Absolute level at cycle 7 (mean \pm SD)		Intra-individual relative change from baseline to cycle 7 (mean \pm SD %)	
	E2V/DNG	EE/LNG	E2V/DNG	EE/LNG
HDL cholesterol (35–90 mg/dL)	63 \pm 9.3	58 \pm 9.1	7.9 \pm 22*	-2.3 \pm 14
LDL cholesterol (0–170 mg/dL)	91.9 \pm 18.5	107.2 \pm 29.8	-6.5 \pm 15.9**	-3.0 \pm 17.4
Total cholesterol (160–260 mg/dL)	170.3 \pm 23.8	184.4 \pm 33.7	5.1 \pm 12.1	4.2 \pm 11.1
Triglycerides (71–172 mg/dL)	79.7 \pm 28.9	97.7 \pm 38.9	31.4 \pm 60.3	32.0 \pm 46.7
HDL ₂ cholesterol (11–25 mg/dL)	10.0 \pm 3.6	9.21 \pm 3.8	6.4 \pm 36.6	-0.1 \pm 46.6
VLDL cholesterol (0–34 mg/dL)	15.7 \pm 5.7	19.4 \pm 7.7	27.3 \pm 49.0	48.5 \pm 43.4
Lp(a) (0–30 mg/dL)	19.8 \pm 17.8	20.3 \pm 20.9	0.8 \pm 21.1	-4.2 \pm 22.2

*P=0.055; **P=0.458 vs EE/LNG.
HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); SD = standard deviation; VLDL = very-low-density lipoprotein.

- Les paramètres hémostatiques dans ce même travail [43] ont peu varié avec des effets légèrement moins marqués sur les paramètres de la coagulation sous E2-DNG que sous les contraceptifs « habituels », et en particulier les taux des fragments 1+2 de la prothrombine et des D-Dimères sont dans les limites de la normale, un peu plus élevés sous EE-LNG (Tableau 4).

Tableau 4 - Taux sériques et variations intra-individuelles des facteurs d'hémostase entre l'inclusion et le cycle 7 sous Qlaira®/COC triphasique (EELN) [32, 43]

Hemostatic parameter (normal range and unit)		Absolute level at cycle 7 (mean ± SD)		Intra-individual relative change from baseline to cycle 7 (mean ± SD %)	
		E2V/DNG	EE/LNG	E2V/DNG	EE/LNG
Activation markers	Prothrombin fragment 1+2 (0.070–0.23 nmol/L)	0.07 ± 0.02	0.14 ± 0.18	0.6 ± 30	117 ± 358
	D-dimer (0–500 ng/mL)	126 ± 72	207 ± 166	2.1 ± 43.5	62.9 ± 99.5
Pro-coagulatory	Fibrinogen (1.8–3.5 g/L)	2.5 ± 0.5	2.9 ± 0.8	7.9 ± 14	28 ± 30
	Factor VII activity (70.0–120%)	101 ± 24.1	113 ± 23.7	13.5 ± 14.9	24.4 ± 20.9
	Factor VIII activity (70.0–150%)	94.1 ± 21.9	94.4 ± 21.4	6.9 ± 16.9	7.5 ± 13.4
Anti-coagulatory	Antithrombin III activity (75.0–125%)	91.5 ± 8.8	87.0 ± 7.7	0.8 ± 6.6	-3.0 ± 8.4
	Protein C activity (70.0–150%)	115 ± 21.8	118 ± 22.2	8.3 ± 11.9	14.5 ± 17.0
	Protein S activity (52.0–118%)	86.1 ± 9.7	77.2 ± 15.0	1.8 ± 7.5	-11.7 ± 10.0
	APC resistance (2–5 Unit: 1)	3 ± 0.4	3 ± 0.4	-5 ± 10	-7 ± 6
Anti-fibrinolytic	PAI-1 antigen (7–43 ng/mL)	4 ± 4	2 ± 3	10 ± 100	-40 ± 50
	PAI-1 activity (0–5 ng/ml)	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.0	-3.7 ± 13	-5.1 ± 19

SD = standard deviation.

Dans une autre étude contrôlée, en cross-over, monocentrique, ouverte *versus* un CO monophasique délivrant 30 µg d'EE et 150 µg de LNG chez 30 femmes âgées de 18 à 50 ans traitées pendant 3 cycles, pour chaque période les fragments 1 et 2 de la prothrombine ne sont pas augmentés et sans variation intra-individuelle dans les deux groupes [44]. Les D-Dimères se trouvent augmentés dans les deux groupes mais dans les normes avec des variations intra-individuelles plus importantes chez les patientes sous EE/LNG (résultats significatifs : $p = 0,01$). Une augmentation au-delà de la limite supérieure est mise en évidence pour la prothrombine dans les deux groupes. Le fibrinogène est augmenté dans les deux cas avec plus de variation intra-individuelle sous monophasique. La variation intra-individuelle est plus importante sous EE/LNG mais reste dans les normes, c'est l'inverse pour la protéine S activée. La sensibilité à la protéine C activée est plus marquée chez les patientes sous monophasique.

En pratique

Qlaira®, tout comme les contraceptifs à EE/LNG, a peu d'impact sur les paramètres hémostatiques et métaboliques mais d'autres études doivent être menées pour savoir si ceci s'avérera favorable à long terme sur la santé de ces patientes.

À ce jour et dans le cadre d'un légitime principe de précaution tant que les études sur le long terme ne seront pas connues, les contre-indications restent les mêmes que pour toute la contraception œstro-progestative et ne doivent pas être transgressées sous prétexte que l'œstrogène est naturel.

Il est probable qu'en l'attente des travaux ultérieurs, la prescription remboursée de pilules à l'EE restera majoritaire en France, par contre on peut légitimement discuter la pilule à l'œstradiol naturel comme une alternative préférentielle pour les patientes sous pilules à 15 ou 20 µg d'EE.

Conclusion

Enfin (!) l'œstrogène naturel dans la contraception orale, ce qui est susceptible d'avoir très peu d'impact sur les paramètres biologiques de la femme et la tolérance à long terme. Son association avec le diénogest remarquable pour sa très bonne tolérance et son efficacité apporte une stabilisation endométriale permettant un contrôle du cycle et des périodes de saignement proches de l'état physiologique.

PILULE À L'ŒSTRADIOL (E2) ET AU NOMEGESTROL ACÉTATE (NOMAC)

Les études

Il s'agit d'une pilule monophasique administrée en continu selon un schéma 24 jours sur 28.

Dans une étude comparative randomisée en double aveugle (un cycle témoin, un cycle sous traitement) chez 38 femmes volontaires en bonne santé, âgées de 18 à 35 ans ayant des cycles ovulatoires, il a été testé différentes combinaisons de produits pour apprécier l'activité antigonadotrope de l'acétate de nomegestrol (Nomac) associé à 1,5 mg d'œstradiol et définir une relation dose-effet [45].

Le traitement a duré du 1^{er} au 21^e jour du cycle. Quatre groupes ont été constitués :

- NOMAC (2,50 mg/jour) seul (9 sujets),
- NOMAC (2,50 mg/jour) + E2 (1,5 mg) (10 sujets),

- NOMAC (1,25 mg/jour) + E2 (1,5 mg) (10 sujets),
- NOMAC (0,625 mg/jour) + E2 (1,5 mg) (9 sujets).

Les critères de jugement se sont faits sur les dosages d'E2, FSH et LH chaque jour du 5^e au 25^e jour ainsi que sur ceux de progestérone du 12^e au 25^e jour. L'inhibition de l'ovulation a été jugée sur des taux de progestérone < 3 ng/mL et de LH < 10 mUI/ml. Elle a été obtenue dans la totalité des groupes.

À la suite de ce travail, la dose de 2,5 mg de NOMAC a été sélectionnée pour inhiber l'ovulation et la croissance folliculaire ; l'association à 1,5 mg d'E2 compense la sécrétion endogène d'œstradiol et potentialise l'effet antigonadotrope de NOMAC.

Le choix du schéma d'administration du contraceptif associant NOMAC 2,5 mg et 1,5 mg d'œstradiol (E2-NOMAC a été défini dans une autre étude comparative, randomisée, en double aveugle (un cycle témoin, trois cycles sous traitement) dans 2 groupes de 40 femmes volontaires en bonne santé, âgées de 18 à 35 ans, ayant des cycles ovulatoires [46].

Le traitement d'E2 1,5 mg + et NOMAC 2,5 mg a été administré chaque soir pendant 3 cycles consécutifs selon 2 schémas : 21 jours sur 28 (7 jours de placebo entre les cycles) et 24 jours sur 28 (4 jours de placebo entre les cycles).

Les critères de jugement ont été la maturation folliculaire (échographie endovaginale) et dosages hormonaux (LH, FSH, E2 et P) à 22 reprises durant l'étude ainsi que la glaire cervicale, l'épaisseur de l'endomètre, et la SHBG.

Il n'y a pas eu d'ovulation dans les 2 groupes au cours du traitement ; le **plus faible** diamètre moyen du plus gros follicule pendant le traitement a été observé sous la séquence de 24/28 jours ($p < 0,05$). Les taux moyens de FSH et d'œstradiol durant le traitement ont été comparables.

Le nombre de jours de saignements au cours des 3 cycles (Tableau 5) a été inférieur avec la séquence 24/28 jours ($p < 0,05$), ainsi que la durée des règles au 1^{er} cycle de traitement ($p < 0,05$) et au 2^e cycle ($p < 0,01$). Le nombre de jours de saignements intermenstruels a été inférieur dans le groupe 24/28 jours ($p = 0,22$).

Au total la dose de 2,5 mg de NOMAC a été la dose sélectionnée pour inhiber l'ovulation et la croissance folliculaire, associée à 1,5 mg d'E2 pour compenser la sécrétion endogène d'œstradiol et potentialiser l'effet antigonadotrope de NOMAC. Le schéma 24/4 s'est avéré supérieur sur l'inhibition de la croissance folliculaire et la durée des saignements.

Tableau 5 - Nombre de jours de saignements sous 2,5 mg de NOMAC et 1,5 mg d'E2 [46]

Schéma d'administration	21/7 (n = 36)	24/4 (n = 39)	p
Durée totale (3 cycles traités)	15,5 \pm 5,6	12,4 \pm 4,9	< 0,05
Saignements intermenstruels (3 cycles traités)	2,4 \pm 4,5	1,3 \pm 3,0	0,22
Hémorragie de privation			
cycle témoin	4,1 \pm 1,8	4,6 \pm 3,2	0,38
1 ^{er} cycle traité	5,0 \pm 2,6	3,5 \pm 1,3	< 0,05
2 ^e cycle traité	4,8 \pm 1,8	3,9 \pm 1,6	< 0,01

Cette pilule mise au point par Theramex-Merck Serono en partenariat avec Schering Plough est en cours d'enregistrement et pourrait voir le jour en France fin 2010 selon les décisions de l'EMEA.

Conclusion

Dans deux domaines différents, la contraception œstroprogestative orale continue à évoluer. Les schémas de prise continue intéressent beaucoup les patientes qui n'ont plus le même regard sur leurs règles qu'autrefois. L'adhésion à la méthode est bonne dans les pays où elle est accessible, même si la fréquence des saignements reste un certain handicap. La mise au point de pilules à l'œstrogène naturel est une révolution avec l'espoir de rendre la contraception orale non délétère sur le long terme tout en gardant une parfaite tolérance immédiate. D'autres innovations sont en gestation. Ainsi l'estetrol, produit par le foie fœtal, est un bon candidat à l'avenir de la contraception orale car, agoniste œstrogène dans certains tissus et antagoniste dans d'autres, il est sans impact ni hépatique ni sur la coagulation, antigonadotrope et anti-œstrogène au niveau du sein.

Conflits d'intérêt :

- C. Quéreux a animé un atelier de formation sur *Qlaira*[®]
- C. Roche, S. Defert, O. Graesslin : néant

Bibliographie

- [1] Gladwell. John Rock's Error. *New Yorker* 2000.
- [2] Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 2000 Mar 11;355(9207):922-4.
- [3] Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K et al. Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability. *Contraception* 2003 Jan;67(1):1-8.
- [4] Gaspard U, Van Den Brule F. Extended oestrogen-progestin contraceptive regimens: towards a contraception without menses. *Revue médicale de Liège* 2006 Jan;61(1):23-6.
- [5] Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005;(3):CD004695.
- [6] Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *British medical journal* 1977 Aug 20;2(6085):487-90.
- [7] Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003 Aug;68(2):89-96.
- [8] Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception* 2006 Dec;74(6):439-45.
- [9] Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004 Dec; 9(4):267-77.
- [10] Ruchhoft EA, Elkind-Hirsch KE, Malinak R. Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous or cyclic oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertility and sterility* 1996 Jul;66(1):54-60.
- [11] Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006 Aug;74(2):100-3.
- [12] Spona J, Elstein M, Feichtinger W, Sullivan H, Ludicke F, Muller U et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996 Aug;54(2):71-7.
- [13] Archer DF, Kovalevsky G, Ballagh SA, Grubb GS. Ovarian activity and safety of a novel levonorgestrel/ethinyl estradiol continuous oral contraceptive regimen. *Contraception* 2009 Sep;80(3):245-53.
- [14] Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology* 2003 Apr;101(4):653-61.
- [15] Westhoff CRK, Shu H. Impact of body weight on observed pregnancy rates with a low-dose estrogen, 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception* 2009 August 2009;80(2):196-7.
- [16] Kwicien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003 Jan; 67(1):9-13.
- [17] Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception* 2009 May;79(5): 350-5.
- [18] Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstetrics and gynecology* 2000 Feb;95(2):261-6.
- [19] Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007 Jun;75(6):444-9.
- [20] Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, Maia E, da Cunha Bastos A. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive

association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). *Contraception* 2004 Nov;70(5):365-70.

[21] Anderson FD, Hait H, Hsiu J, Thompson-Graves AL, Wilborn WH, Williams RF. Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005 Jan; 71(1):55-9.

[22] Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended-regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. *Contraception* 2008 Feb;77(2):91-6.

[23] Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017): 1713-27.

[24] Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005 Aug;6(8):552-3.

[25] Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception* 2006 Mar; 73(3):229-34.

[26] Serfaty D, D'Arcangues C. *Contraception du futur*. In: Masson E, ed. *Contraception 3^e édition* ed 2007:504-6.

[27] Sillem M, Schneiderei R, Heithecker R, Mueck AO. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003 Sep;8(3):162-9.

[28] Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006 Jan;73(1):34-40.

[29] Efficacy and safety of two extended regimens (Yaz Flex) in comparison with the conventional regimen of YAZ. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 2009.

[30] Omar H, Kives S, Allen L. Extended use of the oral contraceptive pill--is it an acceptable option for the adolescent? *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2005 Aug; 18(4):285-8.

[31] Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether...and when. *Contraception* 2000 Dec;62(6):277-84.

[32] RCP Qlaira® 2009.

[33] Dusterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982 Dec;4(4):315-24.

[34] Lindberg UB, Crona N, Stigendal L, Teger-Nilsson AC, Silfverstolpe G. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters. *Thrombosis and haemostasis* 1989 Feb 28;61(1):65-9.

[35] Oettel MCW, Elger W. A 19-norprogesterin without 17 β -e,thinyl Group II : Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995;31:517-36.

[36] Oettel MBMS, Elger W. A 19-norprogesterin without 17 β -ethinyl Group 1 : Dienogest from a pharmacokinetics point of view. *Drugs Today* 1995;31:499-516.

[37] Graeser T RT, Wiedey KD, Janaud A. Climodien (estradiolvalerate 2 mg plus dienogest 2mg) is safe and effective in the treatment of post menopausal complaints. *Climateric* 2001;4:332-42.

[38] Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998 Nov;56(5):825-33.

[39] Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008 Sep;78(3):218-25.

[40] Zeun SLM, Uddin A, Zeiler B, Morisson D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health care* 2009;14:221-32.

[41] Parke SWL, Palacios S, Römer T, Bitzer J. Efficacy/safety of an oral contraceptive based on natural estradiol (estradiol valerate/dienogest). 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Paris, France 2008.

[42] Ahrendt HJ, 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.

[43] Parke SMU, Junge W. Metabolic effects of an oral contraceptive based on natural estradiol (estradiol valerate/dienogest). 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility Paris, France 2008.

[44] Klipping CJW, Mellinger U, Duijkers I, Parke S. Hemostatic effects of a novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(1): 96-7.

[45] Chabbert-Buffet NC-M, Ochsenein E, Thomas JL. Synergistic effect of 17 β -estradiol and norgestrol acetate used in a new monophasic oral contraceptive. The 8th Congress of the European Society of Gynecology (SEG). Rome, Italy 2009.

[46] Serfaty DC-MS, Ochsenein E, Thomas JL. Comparison of two regimens of new monophasic oral contraceptive combining 17 beta-estradiol and norgestrol. XIX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics Cape Town, South Africa 2009.