

CHAPITRE 15**Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et des antagonistes des oestrogènes et de la progestérone.****Items ENC****Item 27 : Contraception****Item 28 : Interruption volontaire de grossesse****Item 55 : Ménopause et andropause****Item 56 : Ostéoporose****Item 159 : Tumeurs du sein****Objectifs:**

- Connaître les effets biologiques des oestrogènes et de la progestérone
- Connaître les effets pharmacologiques de l'éthinylestradiol
- Connaître la classification des contraceptifs oraux
- Connaître les effets indésirables des oestro-progestatifs
- Connaître et savoir expliquer les bases pharmacologiques qui permettent de bien choisir une contraception pharmacologique
- Connaître les antagonistes des récepteurs des oestrogènes et de la progestérone ainsi que leurs indications

Plan**A. Les oestrogènes et leurs antagonistes :**

1. Classification des oestrogènes
2. Mode d'action des oestrogènes : cas du 17 β -oestradiol
3. Classification pharmacologique des ligands des récepteurs des oestrogènes
4. Tissus cibles des oestrogènes – Effets physiologiques
5. Caractéristiques pharmacocinétiques des oestrogènes
6. Interactions médicamenteuses de l'éthinylestradiol
7. Effets secondaires et complications de l'éthinylestradiol
8. Les anti-oestrogènes

B. Les progestatifs et leurs antagonistes

1. Effets pharmacologiques des progestatifs
2. Effets tissulaires
3. Pharmacocinétique
4. Les progestatifs en thérapeutique
5. Indications
6. Produits
7. La mifépristone Mifégyne* et l'ulipristal Ellaone*

C. La contraception hormonale oestroprogestative

1. Historique et considérations générales
2. Les oestroprogestatifs
3. Contraception progestative

ANNEXE : liste et classification des principaux contraceptifs oraux

Les stéroïdes sexuels, leurs antagonistes et la contraception hormonale.

A. Les oestrogènes et leurs antagonistes :

1. Classification des oestrogènes : 3 classes.

a. Oestrogènes naturels :

Les oestrogènes naturels sont composés de 3 hormones principales : le 17 β -oestradiol qui constitue l'oestrogène de référence, l'estrone et l'oestriol. Le principal oestrogène naturel utilisé en thérapeutique est le 17 β -oestradiol comme traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et depuis peu comme contraceptif en association oestroprogestative.

b. Oestrogènes de synthèse :

On trouve des oestrogènes synthétiques stéroïdiens ou non-stéroïdiens.

Les dérivés stéroïdiens :

Ces substances sont des dérivés alkylés en position 17 de l'oestradiol. Les deux produits de référence sont : l'éthinylestradiol et le mestranol. Le principal produit à connaître est l'éthinylestradiol qui entre dans la composition des contraceptifs oraux.

Les dérivés non-stéroïdiens :

Ces produits font partie de la famille des stilbènes avec pour prototype le diéthylstilboestrol Distilbène*. Ce composé est formellement contre-indiqué chez la femme et a pour seule indication le cancer de la prostate. Il a été rendu responsable d'infertilités et de cancer du vagin à petites cellules chez des filles et petites filles de femmes l'ayant pris pendant leur grossesse.

2. Mode d'action des oestrogènes : cas du 17 β -oestradiol

Le 17 β -oestradiol circule dans le plasma sous forme très liée (99%) à un transporteur : la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). Seule la forme libre est active. L'hormone rejoint son récepteur, localisé dans le noyau, par simple diffusion passive au travers des membranes. En absence d'agoniste, ce récepteur est constitutivement bloqué par une protéine faisant partie de la famille des protéines induites par le stress thermique : les « Heat Shock Protéins » ou HSP, en particulier ici la HSP 90. Lors de la fixation du 17 β -oestradiol, l'HSP 90 va être chassée, permettant l'interaction du complexe hormone/récepteur sur l'ADN, au niveau de structures promotrices dites en doigts de gants ou en doigts de zinc. Cette fixation va conduire à l'expression de gènes par activation de l'ARN polymérase et de nombreuses protéines vont ainsi se retrouver exprimées.

Parmi ces protéines, peu sont spécifiques des effets de l'oestradiol mais, au contraire, certaines ne sont induites que par lui comme le récepteur de l'oestradiol lui-même ainsi que le récepteur de la progestérone. L'induction oestrogénique de la synthèse du récepteur de la progestérone est tout à fait fondamentale puisque l'effet de la progestérone ne pourra se manifester que suite à une imprégnation oestrogénique préalable permettant l'expression du récepteur de la progestérone. Cette notion est importante lorsqu'en thérapeutique on introduit un traitement progestatif chez une femme ménopausée. Celui-ci ne pourra être actif que si on y associe un oestrogène (en préalable ou de manière simultanée).

De manière générale, on considère le β -oestradiol comme une hormone de croissance et de multiplication cellulaire.

3. Classification pharmacologique des ligands des récepteurs des oestrogènes :

- ❖ Les **agonistes**: l'effet d'un oestrogène dépend de paramètres pharmacocinétiques (mode d'administration, diffusion tissulaire, métabolisme etc...) ainsi que de données pharmacodynamiques. Ces dernières dépendent

étroitement de l'affinité de l'oestrogène pour son récepteur. Plus l'affinité est forte, plus le temps de dissociation est long et donc plus le récepteur interagit avec l'ADN, induisant donc un effet plus prolongé. Ainsi plus l'affinité de l'agoniste est forte pour le récepteur plus le temps de rétention nucléaire et donc le temps de l'effet biologique va être prolongé. On peut donc ainsi distinguer en fonction du temps de rétention nucléaire :

- des oestrogènes forts dont le temps de rétention nucléaire est spécialement prolongé, le prototype en étant l'éthinylestradiol.
- les oestrogènes faibles dont le temps de rétention nucléaire est trop faible pour pouvoir induire une synthèse protéique significative. Mais, ils occupent néanmoins le récepteur et empêchent l'action du 17 β -oestradiol lui-même. Ceci explique des effets parfois paradoxaux obtenus en oestrogénothérapie :
 - administration à forte dose et répétée d'un oestrogène faible : induction d'un effet oestrogénique.
 - administration à dose plus faible et moins répétée d'un oestrogène faible: obtention d'un effet antagoniste par blocage des effets du 17 β -oestradiol. Ceci représente en particulier le cas du tamoxifène qui se comporte comme un oestrogène faible dans le tractus génital et comme un antagoniste dans d'autres tissus comme le sein, on considère qu'il s'agit d'un agoniste partiel.

❖ les antagonistes :

Les antagonistes sont des bloqueurs compétitifs de la liaison du 17 β -oestradiol sur son récepteur : c'est en particulier le cas du clomifène (Cf plus loin).

4. Tissus cibles des oestrogènes - Effets physiologiques

a. Effets périphériques génitaux :

- ❖ muqueuse vaginale : augmentation de la prolifération de la muqueuse avec amélioration de la trophicité.
- ❖ muqueuse utérine : effet prolifératif
- ❖ muqueuse vésicale : importance d'une oestrogénothérapie de l'incontinence urinaire par action sur le trigone vésical du 17 β -oestradiol.
- ❖ col utérin : ouverture de l'exocol. Augmentation de sécrétion de la glaire qui cristallise d'une façon particulière appelée la cristallisation en feuille de fougère caractéristique de la glaire cervicale pré-ovulatoire.
- ❖ glande mammaire : le 17 β -oestradiol induit le développement des seins à la puberté et la prolifération des canaux galactophoriques avec développement du tissu glandulaire.
- ❖ rôle trophique sur l'ensemble du tractus génital : effets sur les petites lèvres, l'urètre, les glandes de Bartholin, les ovaires et le myomètre.
- ❖ diminution de la sécrétion des glandes sébacées en opposition des effets induits par les androgènes.

b. Effets périphériques extra-génitaux :

- ❖ effets sur le métabolisme osseux : le 17E-oestradiol favorise deux types d'actions :
 - il favorise l'action de la calcitonine et de la parathormone (effet indirect)
 - il présente un effet direct en stimulant les ostéoblastes.
- ❖ Métabolisme lipidique : le 17 β -oestradiol modifie de manière importante le profil lipidique vers un profil anti-athéromateux. En particulier, il diminue le cholestérol total en augmentant le rapport HDL/LDL. Le 17 β -oestradiol

diminue aussi les concentrations plasmatiques des triglycérides, de même qu'il augmente la résistance des LDL à l'oxydation. Au contraire l'éthinylestradiol présente des effets opposés et pro-athérogènes.

- ❖ 17 β -oestradiol et protection cardiovasculaire : le risque d'accident cardiovasculaire est plus faible chez la femme que chez l'homme avant la ménopause alors que l'on assiste à une augmentation de ce risque après. Cette observation a constitué une des bases pour proposer l'introduction d'une hormonothérapie de substitution de la ménopause (THS). Il existe de nombreux débats mais le THS n'apparaît pas justifié comme traitement de prévention primaire et encore moins secondaire des accidents coronariens. Il semblerait même que si l'oestrogénothérapie est débutée plus de 10 ans après le début de la ménopause, elle pourrait provoquer une augmentation du risque coronarien. De plus, le THS expose à une majoration du risque d'accident vasculaire cérébral et veineux thrombo-embolique. Pour pouvoir bénéficier des effets sur les symptômes associés à la ménopause et réduire le risque d'ostéoporose, il semblerait que les voies transcutanées soient aussi efficaces et moins dangereuses que la voie orale.

5. Caractéristiques pharmacocinétiques des oestrogènes :

- ❖ Le 17 β -oestradiol. Par voie orale (Estrofem*, Progynova*, Estreva*) le 17 β -oestradiol subit un effet de premier passage hépatique extrêmement important, il est de plus métabolisé directement dans la lumière intestinale. Il est donc difficile de contrôler sa pharmacocinétique et donc le degré d'imprégnation de la patiente. Pour résoudre ce problème, des voies parentérales ont été développées. On peut utiliser le 17 β -oestradiol par voie percutanée (**patch** : Dermestril* Estrapatch*, Femsept* Climara* Oesclim* Thais* Vivelledot*; **gel** ou **crème**: Délidose* Estreva* Oestrogel*; **locale vaginale** contenant un analogue du 17 β -oestradiol, le promestriène Colpotrophine*).
- ❖ L'**éthinylestradiol**: l'éthinylestradiol a une activité oestrogénique 50x supérieure à celle du 17 β -oestradiol après administration orale. Ce produit a une très forte affinité pour l'albumine, ce qui explique que son catabolisme soit relativement lent. Il n'existe pas pour l'éthinylestradiol de métabolisme intestinal. Sa durée d'action dépasse 24h permettant une monoprise quotidienne. L'éthinylestradiol est très fortement fixé dans les microsomes hépatiques, sa présence est donc prolongée dans le foie où il pourra induire l'activation de nombreux systèmes enzymatiques. Cette action est responsable des principaux effets indésirables de l'éthinylestradiol.

6. Interactions médicamenteuses de l'éthinylestradiol :

- ❖ Modification de sa biodisponibilité. Les interactions qui réduisent la biodisponibilité de cette substance peuvent en réduire l'efficacité contraceptive. Cette notion est particulièrement importante pour les pilules faiblement dosées en éthinylestradiol. L'éthinylestradiol est un puissant inducteur enzymatique qui accélère son catabolisme ainsi que le catabolisme d'autres substances comme la rifampicine, les antiépileptiques et les barbituriques. Réciproquement, ces mêmes produits peuvent induire le catabolisme de l'éthinylestradiol. Certains médicaments peuvent perturber son cycle entérohépatique: pénicillines A, tétracyclines, chloramphénicol. Certains médicaments peuvent diminuer sa résorption, à noter le cas de la colestyramine Questran*.
- ❖ Certains produits majorent la toxicité hépatique de l'éthinylestradiol. Il s'agit des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de monoamines oxydases et de l' α -méthyl dopa.

7. Effets secondaires et complications avec l'éthinylestradiol:

- ❖ Effets métaboliques: l'éthinylestradiol présente de nombreux effets métaboliques dont nous avons vu qu'ils étaient dus à sa fixation intense dans les microsomes hépatiques. Ces effets hépatiques constituent en l'augmentation de la synthèse de protéines impliquées dans le métabolisme lipidique (induction d'une évolution de ce profil vers un profil athérogène), augmentation de la synthèse d'angiotensinogène (risque d'HTA), augmentation de la synthèse de facteurs de coagulation (I, II VII IX X) (risque de thrombose veineuse), diminution de la tolérance glucidique avec les oestrogènes artificiels (inverse avec le 17 β -oestradiol).
- ❖ Effets vasculaires : risque thromboembolique, épaissement de l'intima et prolifération de l'endothélium. On peut retrouver des anticorps anti-éthinylestradiol chez 30% des utilisatrices de contraceptifs oraux contenant cette substance et, chez 90% des utilisatrices ayant présenté une thrombose vasculaire en l'absence de tout autre facteur de risque.
- ❖ Complications hépato-biliaires : augmentation de l'incidence des lithiases biliaires et risque accru d'adénome hépatique, après plus de 60 mois d'utilisation d'éthinylestradiol.
- ❖ Effets carcinogènes: les oestrogènes ont des effets prolifératifs endométriaux qui sont limités par une association avec un progestatif. Il est donc nécessaire d'associer ces deux substances dans tous les cas. Il n'est pas démontré à l'heure actuelle un risque d'induction de néoplasme mammaire mais par contre l'utilisation d'oestrogènes va stimuler la croissance d'un néoplasme préexistant.
- ❖ Syndrome lupique : peut être déclenché ou révélé par l'éthinylestradiol.
- ❖ Chloasma (masque de grossesse) peut être observé avec tous les oestrogènes.

8. Les antioestrogènes :

a. Modes d'action des anti-oestrogènes:

Ces produits sont des antagonistes non-stéroïdiens des récepteurs des oestrogènes.

Le mode d'action de ces produits est complexe dépendant largement du tissu considéré. On peut ainsi observer des :

- ❖ Effets-antioestrogènes : diminution de la prolifération des cellules cancéreuses mammaires, « flush » vasomoteur (bouffées de chaleur), diminution de la densité osseuse. Ces effets sont classiquement qualifiés d'antagonistes.
- ❖ Effets oestrogéniques : induction de la prolifération des cellules endométriales avec apparition d'hyperplasie ou de polypes de l'endomètre. Ici, le produit reproduit un effet de type oestrogénique et donc constituerait un agoniste.
- ❖ ni l'un, ni l'autre : en particulier, les antioestrogènes n'ont pas d'effet sur le métabolisme lipidique.

Ainsi, en fonction du tissu considéré, ces produits peuvent se comporter comme des agonistes, des agonistes partiels ou des antagonistes (pas d'activité intrinsèque). L'origine de ces effets provient de la fixation possible sur différents sites du récepteur du 17 β -oestradiol. Lorsque le

produit se fixe sur le site de liaison « physiologique » de cette hormone, il se comporte comme un antagoniste compétitif, limitant la fixation du médiateur endogène.

Le produit peut aussi se lier sur un site différent du « site agoniste physiologique » et y induire une activation faible du récepteur ; c'est l'effet agoniste partiel, visible en particulier pour le tamoxifène dans l'endomètre.

b. Indications thérapeutiques et produits:

Il existe actuellement 5 antagonistes des oestrogènes sur le marché dont les AMM ont restreint les indications. Il faudra donc bien respecter ces AMM lors du choix des produits.

- ❖ Le **clomifène Clomid* Pergotime***. Stimulation de l'ovulation dans le traitement de certaines infertilités féminines (exploitation de l'effet antagoniste). Cet effet est obtenu par blocage du rétrocontrôle négatif exercé par les oestrogènes sur la libération de FSH et de LH. Ce rétrocontrôle est surtout bloqué dans l'hypophyse et à un degré moindre dans l'hypothalamus. On observe une augmentation de l'amplitude des pics de LH et de FSH sans répercussion sur leur fréquence.
- ❖ Le **tamoxifène Nolvadex* Tamoxifène***, le **torémifène Fareston*** et le **fulvestrant Faslodex***. Traitement des cancers du sein, métastasés ou non (exploitation de l'effet antagoniste). L'efficacité est maximale en présence de récepteurs du 17 β -oestradiol dans la tumeur mais on a aussi pu mettre des activités antitumorales en l'absence de récepteurs laissant présager d'effets antitumoraux complexes. Ils sont néanmoins préconisés uniquement en cas de tumeur exprimant des récepteurs oestrogéniques.
- ❖ Le **raloxifène Evista* Optruma* Raloxifène***. Hormonothérapie substitutive de la ménopause (exploitation de l'effet agoniste partiel dans l'os). Le raloxifène est utilisé dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Il a démontré son efficacité sur la prévention des fractures vertébrales mais pas du col du fémur.

B. Les progestatifs et leurs antagonistes :

Une substance progestative est, par définition, un composé capable de maintenir la gestation. Cette propriété est d'ailleurs évaluée chez l'animal par le test du maintien de la gestation chez la femelle gestante et castrée (implantation embryonnaire suivie d'un maintien hormonal). Néanmoins, la plupart des progestatifs synthétiques utilisés en thérapeutique ont perdu cette propriété.

1. Effets pharmacologiques des progestatifs

- Stimulation de récepteurs : récepteur de la progestérone, de la testostérone et du récepteur GABA_A dans le système nerveux central.
- Blocage compétitif du récepteur de l'aldostérone. Cet effet aboutit à une augmentation de la diurèse.
- Inhibition de la 5 α -réductase qui convertit la testostérone en sa forme biologiquement active, la dihydrotestostérone (DHT). Cette action explique les effets antiandrogéniques de produits dérivés de la progestérone comme **l'acétate de cyprotérone Androcur***.
- Inhibition de la libération de LH (d'où son effet contraceptif)

2. Effets tissulaires

a. Périphériques :

Un préalable capital à l'action périphérique des progestatifs est l'existence d'une imprégnation oestrogénique, l'inverse n'étant pas vrai. En effet, seuls les oestrogènes sont capables d'induire la synthèse et l'expression des récepteurs de la progestérone. Dans ces conditions, la progestérone va pouvoir exercer ses effets « anti-oestrogènes » ainsi que ses activités propres :

- effets antioestrogènes : effets antiprolifératifs et constitution d'un

endomètre sécrétoire avant d'induire la desquamation de la muqueuse utérine

- diminution de la production de la glaire cervicale qui devient épaisse et « hostile » au passage des spermatozoïdes
- relaxation du corps utérin avec contraction de l'isthme
- induction d'une prolifération alvéolo-acineuse mammaire pour la progestérone naturelle. Les dérivés synthétiques ont plutôt l'effet inverse.

b. Centraux :

- réajustement du thermostat interne hypothalamique avec augmentation de la température centrale de l'ordre de 3 à 5 dixièmes de degrés
- effet sédatif voire anesthésique (progestatifs anesthésiques).

c. Métaboliques:

La progestérone a très peu d'effets métaboliques qui sont essentiellement dus au blocage compétitif du récepteur des minéralocorticoïdes.

3. Pharmacocinétique

Trois facteurs doivent être pris en compte pour pouvoir envisager la pharmacocinétique des progestatifs : la nature de la molécule, la voie d'administration et les traitements associés

a. Nature de la molécule

- Transformation hépatique : elle est très forte pour la progestérone. Certains dérivés de la progestérone constituent des prodrogues qui requièrent un métabolisme hépatique pour devenir actives : lynestrénol, éthinodiol, noréthistérone.
- Transport sanguin : la progestérone circule dans le plasma sous forme liée à l'albumine et à la transcortine.

b. Voie d'administration

- voie orale : la progestérone peut être administrée par cette voie sous forme de capsules micronisées La biodisponibilité est faible et la demi-vie d'élimination brève.
- Voie intramusculaire : certains progestatifs peuvent être mis en suspension dans des supports microcristallins ou huileux qui en augmentent la durée de libération et donc d'action jusqu'à quelques mois (Cf contraception progestative à effet retard).
- Voie sous cutanée : il existe des implants utilisés comme contraceptifs et dont la durée d'action peut être de plusieurs années.
- Voie percutanée pour l'obtention d'effets locaux dans le traitement de certaines mastoses (Progestogel*).

c. Interactions médicamenteuses

Les progestatifs sont inactivés par de nombreux inducteurs enzymatiques hépatiques au rang desquels il faut citer les barbituriques, les hydantoïnes et la rifampicine.

4. Les progestatifs en thérapeutique

Les objectifs qui ont conduit à l'élaboration des progestatifs synthétiques étaient initialement d'augmenter leur durée d'action ainsi que d'obtenir des substances plus actives après administration orale. Mais, en réalisant ces modifications structurales, la plupart des progestatifs de synthèse ont perdu ce qui fait la définition des progestatifs : le maintien de la gestation. Par contre, ils gardent les effets inhibiteurs de l'ovulation ainsi que leurs actions endométriales. Certains progestatifs présentent des propriétés anti-androgéniques (acétate de cyprotérone Androcur*). Les produits les plus puissants sur l'endomètre ainsi que pour inhiber l'ovulation sont utilisés comme contraceptifs oraux. Ces derniers ont été classés en fonction de leur date d'apparition en 4 générations ou en fonction de leur indication :

Génération	Progestatifs
Première	noréthistrénone
Deuxième	lévonorgestrel,
Troisième	gestodène, désogestrel, norgestimate
Quatrième ou « nouveaux progestatifs »	drosprénone
Traitement antiacnéique	acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone

La distinction en générations n'a que peu d'intérêts sauf pour mentionner que les progestatifs de troisième et de quatrième génération sont connus pour favoriser la maladie veineuse thrombo-embolique, particulièrement chez des sujets à risque. Ils ont été développés car possèdent une très forte puissance progestéronique et ont donc permis de réduire la dose d'éthinylestradiol. Ils ne doivent pas être stoppés chez des femmes qui sont en traitement depuis plus d'un an et qui n'ont pas présenté d'événement veineux thrombo-embolique, en absence de facteurs de risques. Par contre, ils doivent être évités chez des femmes ayant un terrain à risque et on peut préconiser des pilules contenant un progestatif de deuxième génération lors de l'instauration d'un nouveau traitement.

5. Indications

a. Carences progestéroniques

- troubles menstruels et syndrome prémenstruel
- troubles périménopausiques : méno-métrorragies, mastopathies bénignes
- traitement substitutif de la ménopause en association avec un œstrogène
- grossesse : la progestérone micronisée orale est préconisée dans le maintien des grossesses chez des patientes à risque de fausse couche spontanée. Sa biodisponibilité est médiocre et, compte tenu des concentrations plasmatiques élevées de cette hormone en début de grossesse, son efficacité réelle (en dehors d'un effet placebo) est probablement très faible.

○

b. Contraception (Cf plus loin)

c. Endométriose

d. Acné et hirsutisme : pour les composés à effets antiandrogéniques

e. Puberté précoce

f. Cancérologie : cancer de l'endomètre, cancer du sein métastasé, cancer de la prostate

7. Produits (progestatif seul)

Progestérone naturelle (ou assimilée)

Utilisation en traitement hormonal substitutif de la ménopause et préménopause, syndrome prémenstruel, mastopathies bénignes, irrégularités menstruelles. La dydrogestérone peut être employée pour traiter l'endométriose, certaines ménométrorragies

Voie orale : dydrogestérone Duphaston*, progestérone Estima* Menaelle* Progestan*

Progestérone* Utrogestan*

Voie vaginale essentiellement pour pallier aux insuffisances lutéales : progestérone Estima*

Progestérone* Utrogestan*

Voie percutanée : progestérone Progestogel* pour les mastodynies et le traitement d'appoint de mastopathies bénignes

Voie injectable : Progestérone Retard* (indications gynécologiques classiques quand d'autres voies sont inutilisables & menace d'accouchement prématuré par insuffisance lutéale ou hypermotilité utérine)

Traitement de l'endométriose et des ménométrorragies par progestatif synthétique

Médogestone Colprone*

Chlormadinone Chlormadinone* Lutéran*
Nomegestrol Nomegestrol* Lutényl* Surgestone*

Contraception d'urgence par progestatif seul

Lévonorgestrel* Norlevo* (accessible en automédication et efficace jusqu'à 72h après le rapport sexuel)

Contraception par progestatif seul

Le développement de progestatifs à haut pouvoir antiovulatoire a permis de mettre sur le marché des méthodes contraceptives par progestatif seul. Ainsi on dispose de :

- implant sous-cutané : étonogestrel (métabolite actif du désogestrel) Nexplanon* délivré par un implant non biodégradable placé en sous cutané et qui peut être laissé 3 ans.
- Progestatif injectable : médroxyprogestérone Dépo-Provera* (actif 3 mois après injection intramusculaire)
- Progestatifs microdosés en continu : désogestrel Cérazette*, lévonorgestrel Microval*

Progestatif associé à un dispositif intra-utérin (stérilet)

Miréna* est un stérilet au cuivre qui délivre du lévonorgestrel en continu. Il s'avère très efficace dans les ménorragies.

7. La mifépristone (RU486) Mifégyne* et l'ulipristal Ellaone*

a. Propriétés pharmacologiques et effets obtenus

La mifépristone et l'ulipristal sont des antagonistes du récepteur de la progestérone qui agissent en stabilisant le complexe récepteur/HSP90. Ils sont extrêmement proches sur le plan structural et possèdent donc les mêmes propriétés pharmacologiques. Ces deux substances sont aussi antagonistes du récepteur des glucocorticoïdes.

Lorsqu'elles sont administrées pendant la grossesse, elles décollent le blastocyste. Cet effet va conduire à la production de prostaglandines qui contractent le myomètre et permettent l'expulsion de l'embryon. Cette action est potentialisée par l'adjonction d'une prostaglandine exogène, le misoprostol (PGE1) Gymiso* (noter que le misoprostol est aussi utilisé en prévention de la toxicité gastrique des anti-inflammatoires non stéroïdiens, seul sous le nom de Cytotec* et en association avec le diclofénac Artotec*). En dehors de la grossesse ces produits vont provoquer une inhibition ou un retard de l'ovulation. Cependant les choix de développement ont conduit à des indications thérapeutiques un peu différentes.

L'effet antagoniste de la mifépristone et de l'ulipristal sur le récepteur des glucocorticoïdes conduit à une inhibition du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol se traduisant par une augmentation des concentrations plasmatiques d'ACTH et de cortisol. Cet effet est probablement responsable des principaux effets indésirables de ces molécules : céphalées, nausées et douleurs abdominales.

b. Indications

Mifépristone : interruption de grossesse (IVG ou ITG). Celle-ci survient dans les 24 à 48 heures qui suivent la prise.

Ulipristal : contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive non médicamenteuse. A noter que ce produit n'est accessible que sur prescription médicale.

c. Risques (mifépristone)

- Principal : accident cardiaque ischémique qui a été attribué à l'association à une prostaglandine. La prévention de ce risque passe par l'arrêt obligatoire d'une consommation tabagique avant et pendant la procédure.
- Métorragies associées à des douleurs abdominales
- Persistance de restes ovulaires : à vérifier dans les 8 à 12 jours qui suivent l'interruption.

C. La contraception hormonale oestroprogestative:

1. Historique et considérations générales:

Au début du 20^{ème} siècle, Béard, Prenant et Loeb décrivent pour la première fois que la grossesse aboutit à une suppression complète de l'ovulation. Ils émettent l'hypothèse selon laquelle le corps jaune fabriquerait une substance bloquant la maturation folliculaire. Ce concept est repris en 1927 par le physiologiste autrichien Haberlandt qui réalise des expériences de stérilisation temporaire chez des lapines nourries avec des extraits ovariens et placentaires. La progestérone est ensuite purifiée.

1937 : la progestérone bloque l'ovulation chez la lapine (Makepeace et coll.)

1939 : la progestérone bloque l'ovulation chez le rat (Astwood et Fevold)

1957 : première étude clinique. Pincus, Garcia et Rock montrent qu'un traitement par la progestérone ou par un 19 norpregnane bloque l'ovulation chez la femme. Ils montrent aussi que son association à un oestrogène (le mestranol) réduit le volume des menstruations.

1959 : Pincus, Garcia, Rock et coll. réalisent un vaste « essai clinique » à Haiti et à Puerto Rico et démontrent l'efficacité contraceptive de l'association mestranol + noréthindrel. Cette association est mise sur le marché dans la même année sous le nom d'ENOVID*. Elle est suivie en 1962 par l'association mestranol + noréthindrone ORTHO-NOVUM*.

1966 : on démontre l'efficacité contraceptive prolongée des implants de progestatifs.

1980-82 : apparition des oestroprogestatifs mini dosés, bi et triphasiques.

La contraception : considérations générales

1. Les produits sont extrêmement actifs
2. Il existe un large choix : composés, mode d'administration, doses ...
3. Ces médicaments sont utilisés chez des femmes jeunes et en bonne santé. Les effets secondaires sont donc très mal acceptés et un choix raisonné doit permettre de les réduire au maximum.
4. Ces produits sont utilisés de manière prolongée, un effet bénéfique pour la santé serait donc un plus.
5. Compte tenu des différences de doses, de produits, de voies d'administration, il n'est pas possible d'extrapoler les effets obtenus lors d'un traitement contraceptif à ce qui peut être observé pour une hormonothérapie de substitution de la ménopause (et réciproquement).

2. Les oestroprogestatifs:

a. Mode d'action

- ❖ Effet principal : inhibition centrale de l'ovulation
 - Progestatif : il exerce un effet hypothalamique (diminution de la fréquence des pics de LHRH) et un effet hypophysaire (inhibition du pic de LH préovulatoire induit par les oestrogènes).
 - Oestrogène : il bloque la libération de FSH conduisant à une inhibition de la croissance folliculaire.
- ❖ Effets additionnels apportés par le progestatif: diminution de la vitesse de transfert tubaire et modification de la qualité de la glaire cervicale qui devient défavorable au passage des spermatozoïdes.

b. Caractéristiques qui définissent un oestroprogestatif

L'utilisation d'un oestroprogestatif repose sur une double nécessité :

- Bloquer l'ovulation
- Contrôler l'endomètre pour éviter les troubles des menstruations que toute perturbation de l'ovulation induit.

Il n'existait plus de **méthode séquentielle** utilisant un oestrogène seul suivi d'une association oestroprogestative jusqu'à l'apparition du premier contraceptif oral utilisant l'estradiol comme œstrogène. Ainsi la Qlaira* est une pilule séquentielle utilisant le valérate d'estradiol seul pendant 4 jours/28 et une association avec le diénogest pendant 22 jours le tout dans des séquences variables.

Néanmoins, la majorité des contraceptifs oraux actuels utilisent le principe de la **méthode combinée** qui consiste en l'utilisation simultanée de l'oestrogène et du progestatif.

- **Avantages** : l'association des deux composés permet d'obtenir un effet synergique et donc d'en réduire les doses. De plus, le progestatif réalise le «verrou de sécurité» périphérique.
- **Inconvénient** : la stimulation oestroprogestative permanente de l'endomètre peut conduire à un mauvais contrôle endométrial susceptible d'induire des accidents tels que « spotting », aménorrhée, métrorragies. On va essayer de compenser ce problème en faisant varier le rapport oestrogène/progestatif au cours du cycle d'où les combinaisons bi- et triphasiques.

On a donc trois types de contraceptifs oraux combinés :

❖ **Méthode combinée monophasique** : association oestroprogestative à posologie fixe

Ex 1: l'arrivée des progestatif de troisième génération a signé le grand retour des contraceptif oraux combinés monophasiques alors que la mode était aux triphasiques. Par exemple, Mélodia* combine de l'éthinylestradiol (15µg/j) et du gestodène (60µg/j).

Ex 2 : certains produits utilisés comme traitement antiacnéique sont aussi contraceptifs mais n'ont pas l'AMM dans cette indication. C'est par exemple le cas de la Diane 35* qui est un oestroprogestatif combiné monophasique utilisant comme progestatif un puissant antagoniste du récepteur de la testostérone: éthinylestradiol (EE) (35µg/j) + acétate de cyprotérone (2mg/j) pendant 21j (même chose pour Evepar*, Holgyème*, Lumalia*, Minerva*).

Ex 3 : Zoely* est un contraceptif oral combiné monophasique dont l'œstrogène est l'estradiol naturel combiné à de l'acétate de nomegestrel comme progestatif.

❖ **Méthode combinée biphasique** : on fait varier le rapport oestrogène/progestatif en deux phases.

Ex : Adépal* :

Phase 1 : J1 à J7 : EE (30µg/j) + lévonorgestrel (0,15mg/j)

Phase 2 : J8 à J21 : EE (40µg/j) + lévonorgestrel (0,20mg/j)

La tolérance clinique est voisine de celle obtenue avec une pilule monophasique mais le contrôle endométrial est meilleur.

❖ **Méthode combinée triphasique**: on fait varier le rapport oestrogène/progestatif en trois phases.

Ex : Triella*:

Phase 1 : J1 à J7 : EE (35µg/j) + noréthistérone (0,5mg/j)

Phase 2 : J8 à J14 : EE (35µg/j) + noréthistérone (0,75mg/j)

Phase 3 : J15 à J21 : EE (35µg/j) + noréthistérone (1mg/j)

Dans ce cas, on voit le climat progestatif augmenter tout au long du cycle comme lors d'un cycle normal. Ces pilules sont dosées entre 30 et 35µg/j d'EE. On en trouve actuellement de nombreuses : Daily*, Perleane*, Tri Minulet*, Triafermi*, Tricilest*, Triella*, Trinordiol*.

La discussion sur la notion de phase des contraceptifs oraux a été récemment balayée par l'apparition des contraceptifs contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) où ce dernier exerce un effet antigonadotrope tellement puissant qu'il permet de réduire la dose d'EE. On a ainsi assisté au retour des pilules combinées monophasiques où la posologie quotidienne d'EE a été réduite à moins de 30µg/j.

Ex: Mélodia*: EE (15µg/j) + gestodène (0.60mg/j) de J1 à J21.

Contraceptifs oestroprogestatifs particuliers :

- ❖ Oestroprogestatifs contenant un progestatif antiandrogénique :
 - Belara* qui contient de la chlormadinone (progestatif antagoniste du récepteur de la testostérone)
 - Evepar*, Holgyène*, Lumalia*, Minerva*, Climène*, Diane 35* contenant de l'acétate de cyprotérone
- ❖ Oestroprogestatifs contenant un progestatif antiandrogénique et minéralocorticoïde : Jasmine*, Jasminelle* qui contiennent de la drospirénone.
- ❖ Oestroprogestatifs en dispositif transdermique (patch) : Evra* (1 patch/semaine pendant 3 semaines et pour chaque cycle). Il est à noter que le patch peut être collé sur n'importe quelle partie du corps à l'exception des seins.
- ❖ Oestroprogestatifs en dispositif intravaginal: Nuvaring*. Ce dispositif est placé pendant 3 semaines par cycle et délivre 15µg d'EE par jour et de l'étonogestrel. En dépit de ce placement « local », les effets contraceptifs résultent d'une action systémique comme pour tous les oestroprogestatifs. La zone de positionnement du dispositif n'a donc aucune importance à la condition que sa présence soit régulièrement vérifiée.

Comme vous avez pu le voir, la dose d'EE change d'un contraceptif à l'autre et le choix d'une pilule plutôt que d'une autre va devoir reposer sur la sélection d'un climat hormonal adapté à chaque patiente.

Le climat d'un oestroprogestatif

Le climat des oestroprogestatifs a été défini avec des pilules contenant 50µg/j d'éthinylestradiol comme la Stédiril*. Il est donc difficile d'extrapoler complètement ces données aux pilules plus faiblement dosées. On peut néanmoins retenir les signes cliniques associés aux climats suivants :

- Climat oestrogénique : mastodynies, irritabilité, troubles digestifs, règles abondantes.
- Climat progestatif : tendance dépressive, hypoménorrhée, prise de poids.

Pour les pilules faiblement dosées, le climat hormonal général va dépendre de la pilule mais aussi de la patiente elle-même car :

- La baisse des posologies aboutit à de fortes répercussions en cas de petites variations de la biodisponibilité.
- Les posologies faibles laissent persister une activité ovarienne résiduelle qui va interférer avec les hormones délivrées par la pilule. Dans ce cas, on peut observer des problèmes de petits saignements inter-menstruels (« spotting ») qui peuvent nécessiter de passer à un contraceptif plus fortement dosé en EE.

c. Effets secondaires et leurs conséquences pratiques

- ❖ Troubles digestifs (nausées) : leur incidence est de 10 à 20% lors du premier cycle puis passe aux alentours de 1 à 6%. La persistance de cet effet peut laisser augurer d'un climat oestrogénique prédominant et doit inciter à proposer une pilule moins dosée en éthinylestradiol.
- ❖ Mastodynies : 1 à 15% lors du premier cycle puis diminution
- ❖ Prise de poids : les mécanismes qui conduisent à la prise de poids sont complexes. Elle peut provenir de l'hyperinsulinisme lié à l'oestrogène ou à l'effet anabolisant du progestatif. On doit changer de composé en fonction du mécanisme supposé. Si la prise de poids excède 4 à 5kg, la réalisation d'une hyperglycémie provoquée doit être proposée.
- ❖ Céphalées : leur survenue peut attester d'un climat oestrogénique prédominant. En cas d'apparition des vraies migraines, il faut stopper les oestroprogestatifs.
- ❖ Saignements intermenstruels (« spotting ») : indique un mauvais contrôle endométrial.

On peut changer de composé en augmentant le climat progestatif.

- ❖ Modifications de la durée et de l'abondance de l'hémorragie de privation : diminution des règles (augmenter le climat oestrogénique), augmentation des règles (augmenter le climat progestatif).
- ❖ Mucorrhées : liées aux pilules à climat trop oestrogénique. Il faut donc évoluer vers un climat progestatif ou mixte.
- ❖ Hypertension artérielle : ce phénomène est, au moins en partie, lié à l'induction de la synthèse hépatique d'angiotensinogène par l'oestrogène. Il faut suspendre le traitement.
- ❖ Ictère : rare et impose l'arrêt du traitement.
- ❖ Problèmes cutanéophanériens
- ❖ Acné : ce problème devrait être amélioré par l'éthinylestradiol en évitant de l'associer à un progestatif à effet androgénique. Un progestatif antiandrogénique peut être proposé.
- ❖ Hypertrichose : rare avec les produits actuels
- ❖ Chloasma (masque de grossesse) : possible avec les progestatifs macrodosés.
- ❖ Syndrome prémenstruel : modifier le climat.
- ❖ Troubles de la libido (diminution): ils peuvent être liés à un climat trop peu oestrogénique. Il faut néanmoins savoir que ce symptôme révélé à l'occasion de la prescription d'un contraceptif oral peut indiquer un problème d'inadaptation sexuelle ou un conflit conjugal latent.

3. Contraception progestative:

a. Progestatifs macrodosés en discontinu (J5 à J25)

- ❖ Mode d'action :

Les progestatifs macrodosés en discontinu bloquent l'ovulation dans 70 à 80% des cycles en réduisant la fréquence et l'amplitude des pics de LHRH. Cet effet est principalement hypothalamique. L'efficacité contraceptive est heureusement supérieure (96 à 98%) grâce aux verrous périphériques mis en place (Cf plus haut).

Produits utilisés : promégestone Surgestone*

- ❖ Intérêts (2)

On les utilise quand l'oestroprogestatif est contre-indiqué ou quand il y a une nécessité thérapeutique : mastodynies avec ou sans mastose, fibromes, endométriose ...

- ❖ Inconvénients (2)

- Métaboliques : prise de poids, sensation de gonflement
- Endométriaux: cette méthode nécessite une imprégnation oestrogénique endogène suffisante. Sans cette imprégnation on s'expose à des risques de saignements intercycliques et à une aménorrhée par atrophie endométriale progressive.

b. Progestatifs microdosés en continu

- ❖ Mode d'action : il est complexe, résultant d'une modification sans blocage complet de l'ovulation associée à une altération de la glaire cervicale et à des effets endométriaux très variables. A noter que la Cérazette* contient un progestatif de troisième génération (désogestrel) dont on peut attendre un meilleur effet antigonadotrope central.
- ❖ Intérêts : on peut avoir recours à cette méthode en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'utilisation d'un oestroprogestatif, d'autant plus que la tolérance clinique et biologique est excellente. On peut conseiller ce type de contraception aux femmes en post-partum et qui allaitent.
- ❖ Inconvénients : cette méthode est moins efficace que la méthode oestroprogestative et peut induire un spotting mais surtout un allongement de la durée des cycles. Ce dernier point peut poser des problèmes psychologiques compte tenu de la moindre sécurité de la méthode.
- ❖ Produits Cf progestatifs ci-dessus

c. Progestatifs à effets prolongés

Il existe maintenant des systèmes de contraception progestative de longue durée (Cf progestatifs ci-dessus)

ANNEXE : liste et classification des principaux contraceptifs oraux

Contraceptifs contenant un progestatif de première génération		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Triphasique</i>		
Triella*	éthynilestradiol	noréthistérone
<i>Progestatif seul</i>		
Milligynon*		noréthistérone

Contraceptifs contenant un progestatif de deuxième génération		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Monophasique</i>		
Minidril* Ludéal* Zikiale* Leeloo* Lovavulo* Optilova*	éthynilestradiol	lévonorgestrel
Stédiril*	éthynilestradiol	norgestrel
<i>Biphasique</i>		
Adépal* Pacillia*	éthynilestradiol	lévonorgestrel
<i>Triphasique</i>		
Trinordiol* Daily* Amarance* Evanecia*	éthynilestradiol	lévonorgestrel
<i>Progestatif seul</i>		
Microval*		lévonorgestrel

Contraceptifs contenant un progestatif de troisième génération		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Monophasique</i>		
Mélodia* Minesse* Edenelle* Optinesse* Méliane* Harmonet*, Carlin* Efezial* Felixita* Moneva* Minulet*	éthynilestradiol	gestodène
Varnoline* Mercilon*	éthynilestradiol	désogestrel
Cilest* Effiprev*		norgestimate
<i>Triphasique</i>		
Phaeva* Tri-Minulet* Perléane*	éthynilestradiol	gestodène
Triafémi* Tricilest*	éthynilestradiol	norgestimate
<i>Progestatif seul</i>		
Cérazette* Désogestrel*		désogestrel

Contraceptifs contenant un progestatif de quatrième génération		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Monophasique</i>		
Jasmine* Convuline* Drospibel* Jasminelle* Belanette* Yaz* Rimendial*	éthynilestradiol	drospirénone

Antiandrogènes mais aussi contraceptifs (effet contraceptif hors AMM)		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Monophasique</i>		
Diane 35* Holgyème*	éthynilestradiol	acétate de cyprotérone
Lumalia* Evépar* Minerva*		
Belara*	éthynilestradiol	acétate de chlormadinone

Contraceptifs contenant un oestrogène « naturel »		
Nom commercial	Oestrogène	Progestatif
<i>Séquentiel</i>		
Qlaira*	valérate d'estradiol	dienogest
<i>Monophasique</i>		
Zoely*	estradiol	nomegestrel