

# AVÈNEMENT DE NOUVELLES CONTRACTIONS RECOURANT AUX MODULATEURS DU RÉCEPTEUR DE LA PROGESTÉRONE ET À L'ESTRADIOL NATUREL : PRESQU'UNE RÉVOLUTION

par **Ulysse GASPARD** (Liège, Belgique)

La contraception d'urgence est une deuxième chance de prévention de la grossesse après un rapport non protégé. Sachant que la survie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines approche de 5 jours, et que la contraception d'urgence par lévonorgestrel 1,5 mg présente une efficacité contraceptive de 0 à 72 heures après rapport avec des valeurs progressivement en chute, il était nécessaire de rechercher un traitement alternatif montrant une efficacité contraceptive stable ainsi qu'une bonne tolérance pendant 5 jours. L'étude comparative de plus de 3 000 jeunes femmes recevant soit le Modulateur du Récepteur de la Progestérone (Progesterone Receptor Modulator – PRM – acétate d'ulipristal [VA 2914]), antagoniste de la progestérone (30 mg en une prise), soit le lévonorgestrel, a permis de montrer que le PRM était au moins aussi efficace que le lévonorgestrel et gardait la même efficacité pendant 120 heures après un rapport non protégé avec une bonne tolérance, établissant l'acétate d'ulipristal comme le nouveau standard en contraception hormonale d'urgence.

En contraception orale estroprogestative, la réduction drastique aussi bien des doses d'éthinyl-estradiol que des progestatifs androgéniques dérivés de la 19-nortestostérone a permis de diminuer modérément l'impact métabolique et vasculaire (artériel et veineux) des pilules combinées classiques. Toutefois, l'impact hépatique excessif de l'éthinyl-estradiol contrarie la réduction de ces risques. Pour la première fois, la combinaison du 17 $\beta$ -estradiol, moins actif sur le foie du fait de l'absence de la fonction 17 $\alpha$ -éthinyl, avec le progestatif 19-nortestostérone non androgénique (diénogest), inhibiteur puissant de la prolifération endométriale, permet d'obtenir, grâce à une modulation quadriphasique (26 jours actifs + 2 jours placebo) des doses de l'estrogène et du progestatif, une combinaison contraceptive efficace, un bon contrôle du cycle et une tolérance comparables à ceux d'un estroprogestatif classique de faible dosage. Les premières données indiquent que l'impact métabolique est également moindre. Un contrôle du cycle correct (avec 20 % d'aménorrhée, cependant) est atteint pour la première fois avec estradiol + progestatif, contrairement aux résultats catastrophiques antérieurs. Une deuxième combinaison comprenant estradiol + acétate de nomégestrol (Lutényl®), monophasique (24 jours actifs + 4 jours placebo), est à l'étude avec des résultats prometteurs. Bien entendu, la recherche approfondie de l'impact métabolique et vasculaire de ces nouvelles combinaisons est d'ores et déjà en chantier.

**Mots-clé** : contraception d'urgence, lévonorgestrel, ulipristal acétate, Progesterone Receptor Modulators, estradiol valérate, diénogest, contraception hormonale.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Bien qu'utilisées largement, surtout dans les pays de plus haut niveau économique, les différentes méthodes contraceptives n'empêchent pas d'être confronté à près de 50 % de grossesses non désirées aux États-Unis et environ 30 % en Europe. Ceci indique un manque de motivation et d'appréciation du risque, l'utilisation de méthodes peu efficaces ou l'utili-

sation inadéquate de méthodes éprouvées (1). *La contraception d'urgence* (ou EC, *Emergency Contraception*) par progestatif seul, utilisée dans les 3 jours suivant un rapport non protégé, peut se montrer efficace en empêchant la survenue de plus de la moitié des grossesses qui auraient dû survenir. Des travaux récents montrent que le recours à un modulateur du récepteur de la progestérone (*Progesterone Receptor Modulator* - PRM) au lieu du progestatif lévonorgestrel (LNG) permet d'optimiser cette méthode et de porter la protection à 5 jours (2, 3). *La contraception estroprogestative* combinée est en tête quant à son utilisation dans plusieurs pays européens (plus de 40 % des femmes en âge de procréation). Mais nous en connaissons les limites sur le plan des répercussions vasculaires, surtout pour l'éthinylestradiol (EE), notamment en raison de ses effets prothrombotiques, et sur celui de l'impact métabolique adverse, surtout pour les progestatifs d'activité androgénique comme le LNG. Des réponses progressives à ces problèmes ont été apportées en réduisant la dose d'EE (de 50 à 15 µg/j) et en recourant à des progestatifs de profil plus neutre, non androgénique. Un nouveau pas vers une tolérance encore accrue vient d'être réalisé en combinant l'estradiol naturel (E2) moins agressif notamment sur le plan hépatique que l'EE, avec un progestatif neutre, sans obérer l'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle, ce qui avait été infaisable jusqu'à présent. Deux nouvelles combinaisons de ce type sont décrites ci-dessous, sachant cependant que l'entièreté des données cliniques ne sont pas encore publiées et donc que certains questionnements restent momentanément en suspens.

## **CONTRACEPTION D'URGENCE RECORANT AU PRM ACÉTATE D'ULIPRISTAL**

La contraception progestative d'urgence est disponible dans 140 pays, et dans 50 d'entre eux, accessible en pharmacie sans prescription médicale. Cependant, elle reste sous-utilisée et n'a pas (encore) influencé le taux d'interruptions volontaires, malgré divers efforts pour munir, même en prévision d'avance, les femmes recourant à une contraception hormonale classique (4).

Actuellement, la méthode classique, approuvée, de contraception d'urgence repose sur la prise de 1,5 mg de LNG soit en une fois soit en deux doses de 0,75 mg séparées de 12 heures, et ceci dans les 72 heures qui suivent un rapport non protégé. On remarque cependant une chute d'efficacité de la méthode LNG au-delà de 48 heures après le rapport, et d'autre part, les études portant sur un délai supérieur à 72 heures sont insuffisantes pour calculer un taux d'efficacité contraceptive. Au-delà de 72 heures, la seule méthode effective consistait jusqu'actuellement en l'insertion d'un stérilet dans les 5 jours suivant un rapport non protégé, ce qui constitue une procédure plus invasive (5, 6). Or, cette période de 5 jours est absolument « stratégique » car 120 heures correspondent à l'estimation du temps de survie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines après un rapport sexuel, d'où l'intérêt de développer une méthode susceptible de couvrir cette période avec efficacité et bonne tolérance (7).

## **MÉCANISME D'ACTION DU PRM ACÉTATE D'ULIPRISTAL (UPA) VERSUS LE LNG EN CONTRACEPTION D'URGENCE**

Les PRMs sont une nouvelle classe de stéroïdes synthétiques pouvant interagir avec les récepteurs de la progestérone (PR) et pouvant exercer des effets agonistes, antagonistes ou mixtes du fait d'une liaison spécifique avec le PR, et d'une transactivation génomique également spécifique. Ces effets particuliers portent sur les différents tissus cibles de la progestérone. Le PRM de « 1ère génération » (Mifépristone ou RU 486) doté d'une activité puissamment antiprogestérone et d'une activité antiglucocorticoïde est utilisé essentielle-

ment pour l'interruption volontaire de grossesse, mais des études préliminaires ont souligné sa capacité contraceptive en administration aiguë ou chronique (8). Son développement clinique a souffert de considérations socio-politiques défavorables, rendant son utilisation problématique. Par contre le CDB-2914 ou VA 2914 ou Acétate d'Ulipristal (UPA ; 17-acetoxy-11(4-N, N-diméthylaminophényl)-19-norpregna-4,9-diène-3,20 dione) est un PRM de « seconde génération » dérivé de la 19-NOR progestérone (figure 1) qui est un puissant antagoniste de la progestérone.

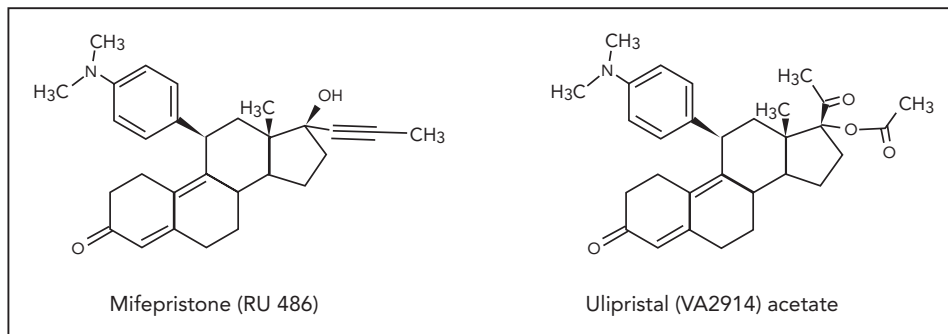


Figure 1. – Structures chimiques d'un Progesterone Receptor Modulator (PRM) antagoniste de la progestérone de 1<sup>o</sup> génération (Mifépristone, RU 486) et d'un PRM antagoniste de la progestérone de 2<sup>o</sup> génération, Ulipristal Acétate (VA 2914 ou CDB 2914). Ces deux ligands du récepteur de la progestérone présentent un groupement en saillie en C-11, responsable de leur potentiel antagoniste.

Le radical en saillie au niveau du carbone 11 est responsable de l'activité antagoniste. L'UPA, peu hydrosoluble doit être micronisé pour une bonne résorption orale ; il exerce une action antiprogestérone, et une action antiglucocorticoïde beaucoup plus faible que la mifépristone ; il n'a pas d'activité androgénique, oestrogénique ou minéralo-corticoïde. Il exerce une activité bloquante sur l'élévation et le pic de LH hypophysaire et entraîne une désynchronisation de la maturation endométriale, deux éléments importants en contraception (8).

Par comparaison, le LNG est un progestatif puissant, androgénique et anti-estrogénique également capable de bloquer la sécrétion gonadotrope et d'interférer avec la maturation endométriale. En contraception d'urgence, et donc administration unique, le LNG inhibe l'ovulation dans 50 % des cas, surtout lorsqu'il est administré tôt dans la phase folliculaire, là où le risque de conception est plus faible, beaucoup moins aux alentours du pic de LH, et son efficacité décline en post-ovulatoire, semblant incapable d'interférer avec l'implantation d'un œuf fécondé (8-10). L'effet semble différent pour l'UPA. Dans une expérience randomisée-croisée, Brache et coll. (11) ont administré 30 mg d'UPA ou de placebo au moment où le follicule dominant atteint 18 mm ou plus, c'est-à-dire au stade pré-ovulatoire. Si l'administration est effectuée avant l'accroissement de la LH, la rupture ovulatoire du follicule est inhibée pour au moins 5 jours dans 100 % des cas, dans 79 % des cas si l'accroissement de LH était en cours, mais seulement dans 8 % des cas si le pic LH avait déjà eu lieu. Ceci démontre une efficacité anti-ovulatoire encore présente alors que le LNG n'est déjà plus efficace. Les données concernant l'interférence avec l'implantation sont encore non concluantes.

#### EFFICACITÉ DE L'UPA VERSUS LE LNG EN CONTRACEPTION D'URGENCE

Une étude de phase II (12) a d'abord recherché la non-infériorité de l'UPA par rapport au LNG au travers d'un essai randomisé, en double insu, chez 1 549 jeunes femmes bien

portantes âgées de plus de 18 ans (nombre de femmes évaluables) et cherchant une contraception d'urgence dans les 72 heures suivant un rapport non protégé, à n'importe quel moment du cycle. Parmi les 775 patientes recevant 50mg d'UPA, on dénombre 7 grossesses, soit 0,9 % et chez les 774 ayant reçu 2 x 0,75mg de LNG, 13 grossesses se produisirent, soit 1,7 %. L'efficacité de la contraception d'urgence est basée sur la comparaison entre le nombre de grossesses réellement observées, vis-à-vis des grossesses attendues. Le taux de ces dernières est calculé pour chaque jour du cycle selon les probabilités de conception. La probabilité conceptionnelle moyenne selon le modèle de Trussell et coll. (13) s'établit ici aux alentours de 5,5 % – mais, si l'on utilise le modèle WHO de Von Hertzen, l'estimation des grossesses attendues est plus élevée (environ 8 %) (6). On considère, si le taux de grossesses effectives est inférieur à la moitié de celui des grossesses attendues, que l'efficacité de la méthode est correcte. Ici, selon le modèle de Trussell, le taux de grossesses après contraception d'urgence devrait donc être inférieur à 2,5 % environ, ce qui est le cas. L'odds ratio (OR) comparant les résultats de l'UPA vs le LNG est en faveur de l'UPA : OR = 0,50 (intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,18-1,24) mais de manière non significative (P = 0,135). Le taux des grossesses évitées par rapport aux grossesses attendues s'établit sous UPA à 85 % et sous LNG à 69 %, ce qui correspond à un rapport de taux (*Rate Ratio*) de 1,2, non significatif. Les données concernant la proportion de grossesses survenant 1 à 3 jours après le rapport non protégé sont reprises au tableau 1.

Tableau 1. – **Efficacité d'UPA et LNG selon l'intervalle rapport non protégé-traitement.**

|                           | 0 – 24 heures |     | 25 – 48 heures |     | 49 – 72 heures |     |
|---------------------------|---------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|
|                           | UPA           | LNG | UPA            | LNG | UPA            | LNG |
| Femmes exposées (n)       | 273           | 263 | 268            | 298 | 234            | 213 |
| Grossesses attendues (n)* | 19            | 14  | 14             | 16  | 14             | 12  |
| Grossesses observées (n)  | 0             | 4   | 6              | 3   | 1              | 6   |
| Efficacité (%)**          | 100 %         | 71  | 57             | 81  | 93             | 50  |

UPA = Ulipristal Acetate; LNG = Levonorgestrel.

(\*) calculé selon la date présumée d'ovulation et le modèle de probabilité conceptionnelle (réf. 6).

(\*\*) pourcentage des grossesses évitées par la méthode.

Tableau adapté selon Creinin et al, réf. 12.

Ce tableau met en évidence une tendance à l'accroissement du nombre de grossesses sous LNG en fonction du temps écoulé au-delà de 48 heures, ce qui n'est pas le cas de l'UPA. Au total, la non-infériorité de l'UPA vis-à-vis du LNG est démontrée jusqu'à 72 heures après un rapport non protégé.

- Une étude non comparative de phase III a recherché si l'efficacité contraceptive d'une seule dose de 30 mg d'UPA administrée à des femmes bien portantes de plus de 18 ans, faiblissait lorsque les patientes ne se présentaient que 48 à 120 heures après un rapport non protégé. Chez 1 241 femmes évaluables, 26 grossesses furent observées, soit 2,1 % (IC 95 % : 1,4-3,1) alors que le taux attendu était de 5,5 % soit 69 grossesses, la différence étant statistiquement significative. L'efficacité, exprimée en termes de grossesses évitées, était au total de 62,3 % (14).

Le tableau 2 montre très clairement qu'il n'y a aucune diminution d'efficacité de l'UPA administré en contraception d'urgence entre 48 et 120 heures. Une étude de régression linéaire ne montre aucune tendance à l'accroissement du risque de grossesse en fonction du temps écoulé jusque 120 heures (P = 0,44).

Tableau 2. – **Efficacité contraceptive de l'UPA selon le temps écoulé après un rapport non protégé.**

|   | TOUT<br>(48 – 120 h) | 3 <sup>ème</sup> jour<br>(48 – 72 h) | 4 <sup>ème</sup> jour<br>(73 – 96 h) | 5 <sup>ème</sup> jour<br>(97 – 120 h) |
|---|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Femmes exposées (n)                                       | 1241                 | 693                                  | 390                                  | 158                                   |
| Taux de grossesses attendues (*) (%)                      | 5,5                  | 6,0                                  | 5,0                                  | 4,9                                   |
| Taux de grossesses observées (%)                          | 2,1                  | 2,3                                  | 2,1                                  | 1,3                                   |
| Efficacité contraceptive<br>(= % de grossesses prévenues) | 62,3                 | 61,9                                 | 57,9                                 | 75,0                                  |

(\*) Basé sur le modèle de probabilité conceptionnelle (Trussell J et al) (13).

Adapté de Fine, P. et al. (14).

- Une deuxième étude de phase III fut effectuée de manière randomisée en simple insu, comparant la contraception d'urgence par UPA 30 mg vis-à-vis du LNG 1,5 mg administré à des femmes bien portantes de plus de 16 ans ayant eu un rapport non protégé au cours des 5 jours (120 heures) précédents (15). Chez 941 femmes recevant l'UPA entre 0 et 120 heures après rapport, 15 grossesses soit 1,6 % furent recensées tandis que sous LNG, 25 grossesses chez 958 femmes furent dénombrées, soit 2,6 %. L'OR était de 0,57 (IC 95 % : 0,29-1,09) soit en faveur de l'efficacité de l'UPA, mais la différence n'était pas significative (P = 0,091). Si l'on analyse les grossesses survenues après rapport non protégé entre 73 et 120 heures, on ne retrouve aucune grossesse après prise d'UPA (0/97) et 3 grossesses après LNG (3/106). La non-infériorité entre les deux méthodes était de nouveau démontrée au cours de cette étude.

- Enfin, Glasier et al. (15) effectuent une méta-analyse en regroupant l'étude de Creinin et al. (12) et la leur, ce qui porte l'effectif des patientes évaluables à 1714 ayant reçu l'UPA et 1731 ayant reçu LNG. On dénombre pour les rapports non protégés entre 0 et 120 heures 22 grossesses sous UPA (1,3 %) et 38 grossesses sous LNG (2,2 %). L'OR s'établit à 0,55 (IC 95 % : 0,32-0,93) soit une différence significative au profit de l'UPA (P = 0,025) avec 45 % de grossesses en moins (22 vs 38) par rapport au traitement par LNG. La significativité, favorable à l'UPA, est également vérifiée à 24 et 72 heures après rapport non protégé.

#### IMPACT SUR LE CYCLE ET EFFETS ADVERSES LIÉS AU TRAITEMENT PAR UPA OU LNG

Dans l'ensemble, le traitement « one-shot », que ce soit par UPA ou par LNG, est très bien supporté et on n'a pas – parmi près de 4000 femmes traitées – observé d'effets adverses sévères. Dans les 3 études, colligées au tableau 3, le décours du cycle est très peu perturbé avec 1 % de saignement intra-cyclique et 4 à 8 % de spotting.

Il faut savoir qu'avec l'UPA le cycle sera significativement allongé de 2,1 à 2,8 jours avec dans 19 % des cas pour Fine et al. (14) un délai de plus de 7 jours, tandis qu'avec le LNG, l'effet est inverse, avec un raccourcissement, également significatif, de – 1,2 à – 2,1 jours. L'allongement sous UPA peut, bien entendu, être une source d'inquiétude pour la femme et la pratique d'un test de grossesse après 3 jours de retard est justifiable.

Quant aux symptômes somatiques, ils restent discrets et tolérables et se résolvent spontanément. Trente pour cent à 46 % des femmes ne vont présenter aucun symptôme. Par ordre décroissant on notera aussi bien sous LNG que sous UPA entre 9 et 29 % de céphalées, entre 9 et 29 % de nausées, entre 8 et 31 % de douleurs abdomino-pelviennes puis fatigue, étourdissements, mastodynies et dysménorrhée. Dans tous les cas, la fréquence des symptômes est identique sous UPA et LNG. Il faut cependant remarquer que les valeurs

les plus élevées ont été toutes retrouvées dans l'étude comparative de Creinin et al. (12) où l'on observe que ces symptômes sont retrouvés plus fréquemment que dans les deux autres études; le fait que la dose d'UPA soit ici de 50 mg – contre 30 mg chez les deux autres – joue peut-être un rôle, mais cependant la fréquence des symptômes est aussi accrue sous LNG, alors qu'ici la dose est identique à celle utilisée par Glasier et al. (15).

Tableau 3. – **Impact sur le cycle et effets adverses lors d'une contraception d'urgence par UPA et LNG selon trois études.**

|                                  | CREININ (12)   |                | FINE (14)             | GLASIER (15)    |                 |
|----------------------------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
|                                  | UPA<br>n = 775 | LNG<br>N = 774 | UPA<br>N = 1523 (ITT) | UPA<br>n = 1104 | LNG<br>N = 1117 |
| Longueur du cycle traité (en j.) | + 2,64         | - 2,10         | + 2,80                | + 2,10          | - 1,20          |
|                                  | P < 0,001 (*)  |                |                       | P < 0,001       |                 |
| Saignements (%)                  | 1              | 1              | 1                     | NR              | NR              |
| Spotting (%)                     | 4              | 6              | 8                     | NR              | NR              |
| Pas de symptômes (%)             | 30             | 30             | 39                    | 46              | 44              |
| Céphalées (%)                    | 29             | 29             | 9                     | 19              | 19              |
| Nausées (%)                      | 29             | 24             | 9                     | 13              | 11              |
| Douleur abdo (%)                 | 31             | 27             | 7                     | 8               | 11              |
| Fatigue (%)                      | 37             | 37             | 3                     | 5               | 4               |
| Étourdissements (%)              | 20             | 18             | 4                     | 5               | 5               |
| Mastalgie (%)                    | 16             | 15             | NR                    | NR              | NR              |
| Dysménorrhée (%)                 | NR             | NR             | 4                     | 13              | 14              |

UPA = Ulipristal Acetate; LNG = Lévonorgestrel; NR = Non rapporté.

(\*) Comparaison UPA-LNG.

Enfin, les deux études de phase III (14,15) rapportent un total de 76 grossesses effectives, dont 49 (64 %) se terminèrent par une interruption volontaire de grossesse, 14 (18 %) par une fausse-couche spontanée et 9 donnèrent lieu à l'accouchement d'un enfant normal dans 4 cas, l'information manquant pour les 5 autres. Enfin, deux femmes enceintes furent perdues de vue.

#### ÉTABLISSEMENT DE L'UPA EN TANT QUE CONTRACEPTION D'URGENCE JUSQU'À 5 JOURS (120 HEURES) APRÈS RAPPORT NON PROTÉGÉ

Ces trois grandes études (12, 14, 15) mettent clairement en évidence que l'efficacité de l'UPA 50 et 30 mg en une fois est non-inférieure à l'efficacité contraceptive du LNG 1,5 mg. De plus, alors que l'efficacité du LNG diminue dès 12 heures après un rapport non protégé et plus encore après 72 heures (limite de son indication approuvée), de manière inversement proportionnelle au temps écoulé (6), l'UPA garde la même efficacité de 0 à 120 heures après un rapport non protégé. La méta-analyse regroupant les études de Creinin et Glasier a une puissance suffisante pour indiquer qu'aussi bien entre 0 et 24 heures, 0 et 72 heures et 0 et 120 heures l'efficacité de l'UPA est significativement supérieure à celle du LNG. Le nombre de grossesses prévenues par cette méthode s'établit entre 60 et 85 % selon l'étude : cette différence est due à l'utilisation de modèles différents de probabilité conceptionnelle (6, 13). Il existait une répartition très homogène au cours des cycles des jours de rapport non protégé, mais, si l'on a observé des grossesses lorsque les rapports avaient eu lieu dans la « fenêtre » de fécondité, l'observation de grossesses après des rapports survenus tardivement ou précocement dans le cycle montre combien la date d'ovulation présumée et le rappel par les femmes du moment exact du cycle, sont aléatoires. Ceci justifie que, quel que soit le jour du cycle où le rapport non protégé a eu lieu, la contraception d'urgence devrait être quand même administrée (14, 15).

L'efficacité supérieure de l'UPA semble reposer sur une l'inhibition beaucoup plus marquée du pic mi-cycle de LH qu'avec le LNG, bien étudiée dans les travaux de Croxatto

et Brache (9, 10, 11). Bien que l'UPA et le LNG soient également susceptibles d'une action puissante sur l'endomètre (désynchronisation, trouble de maturation) l'impact spécifique sur l'efficacité contraceptive de cette action n'est pas quantitativement connue pour ces deux substances.

Les données de sécurité, l'impact sur le cycle et la tolérance sont excellents avec ces deux traitements. Ils étaient déjà bien connus avec le LNG du fait de sa large utilisation, mais pour l'UPA, les études précitées et l'utilisation de l'UPA à des doses plus importantes et prolongées sont aussi rassurantes.

Ainsi, pour la première fois, le recours à l'UPA 30 mg permet d'obtenir une efficacité contraceptive significative pendant 120 heures, ce qui n'était obtenu à ce jour qu'avec l'insertion d'un dispositif intra-utérin. Ceci a conduit à l'approbation de l'indication 0-120 heures par l'EMA et la mise sur le marché dès la fin 2009 de l'Acétate d'Ulipristal 30 mg (Ellaone®, HRA Pharma).

## **DÉVELOPPEMENT D'UN CONTRACEPTIF COMBINÉ QUADRIPHASIQUE CONTENANT DU VALÉRATE D'ESTRADIOL ET DU DIÉNOGEST**

Au cours des cinquante années qui se sont succédées depuis l'introduction de l'Enovid®, Searle qui contenait 150 µg de mestranol et 9,85 mg de noréthynodrel, on a recherché des combinaisons stéroïdiennes moins dosées afin de réduire les effets secondaires hépatiques, glucidolipidiques et prothrombotiques en bonne partie responsables du risque cardiovasculaire des pilules. On est arrivé, en réduisant drastiquement les doses des composants, à des combinaisons contenant seulement, par exemple, 15 µg d'EE et 60 µg de gestodène (Mirelle®/Minesse®, Schering et Wyeth). Néanmoins, on constate une persistance de l'impact sur l'hémostase et le métabolisme. En outre, la réduction des doses entraîne un contrôle suboptimal du cycle, ce qui diminue largement l'intérêt de ces combinaisons « microdosées » (16). De plus, l'utilisation de progestatifs métaboliquement plus neutres que les dérivés de la 19-nortestostérone – qui présentent une activité androgénique adverse –, si elle a amélioré effectivement les effets métaboliques de la pilule, n'a pas résolu le problème de l'impact de l'EE sur la coagulation, bien au contraire. En effet, ces combinaisons présentent alors un profil plus estrogénique.

Depuis près de 30 ans, on a cherché à utiliser le 17β-estradiol (E2-17β) afin de réduire considérablement l'impact adverse lié à l'EE, mais les combinaisons estroprogestatives qui en ont découlé n'ont pas atteint le marché du fait d'un contrôle du cycle catastrophique (17, 18).

Cependant, coup sur coup, deux combinaisons estroprogestatives, l'une contenant E2 + acétate de nomégestrol en monophasique (24 jours actifs + 4 jours placebo) et l'autre combinant E2 + diénoGEST de manière quadriphase (26 + 2) viennent d'être développées. Elles semblent répondre aux critères de réduction d'impact métabolique, d'efficacité contraceptive correcte et de contrôle du cycle acceptable.

La première, étudiée par Théramex et pour laquelle un dossier d'AMM est déposé auprès de l'EMA, n'a pas encore fait l'objet de publications accessibles, tandis que la deuxième, dénommée Qlaira® (Bayer-Schering), se trouve sur le marché français depuis septembre 2009, est en voie d'introduction dans plusieurs pays et sa connaissance repose sur des publications déjà nombreuses. C'est cette dernière dont nous allons analyser succinctement les aspects pharmaco-cliniques dans les lignes qui suivent.



## CHOIX DU VALÉRATE D'ESTRADIOL (E2V) ET DU DIÉNOGEST (DNG) EN COMBINAISON QUADRIPHASIQUE (QLAIRA®)

### Valérate d'Estradiol (E2V)

L'EE (figure 2) est desservi non seulement par sa puissance de liaison au récepteur des estrogènes ER $\alpha$ , mais surtout par sa longueur de rétention intra-hépatique.

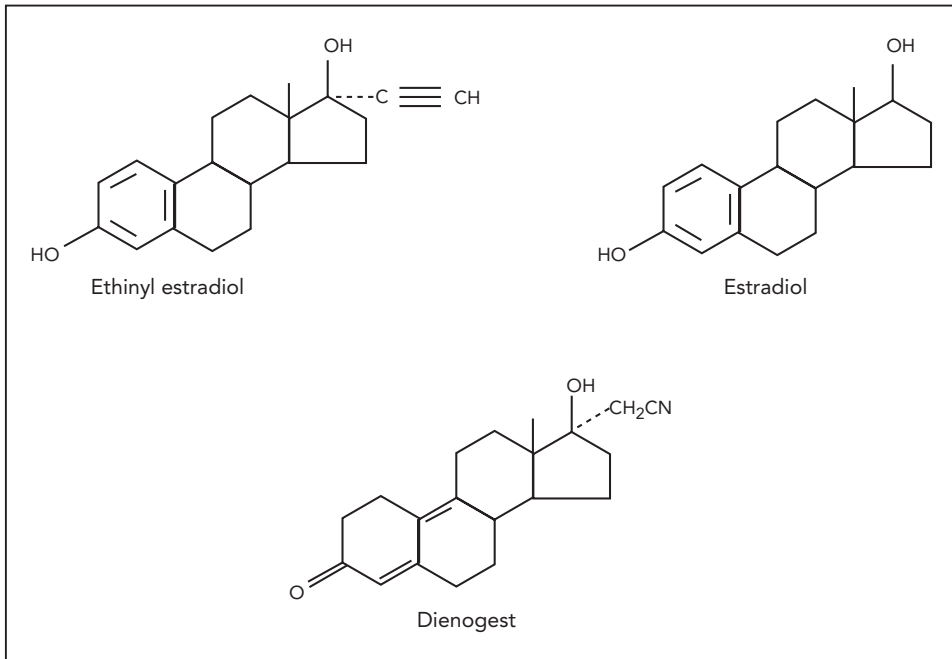


Figure 2. – Structures chimiques de l'estradiol 17 bêta, de l'éthinyl estradiol et du diénogest : celui-ci est une 19-nortestostérone présentant un groupement cyano-méthyle à la place de l'éthinyl en C-17.

Celle-ci est due en partie à la présence d'un groupement éthinyl en position C-17 qui va contribuer à l'inhibition irréversible du cytochrome P 450 (CYP3A4), complexe enzymatique mitochondrial intervenant non seulement dans la synthèse des stéroïdes ovariens mais également dans le catabolisme stéroïdien, notamment hépatique. Le résultat est une persistance excessive de l'action hépatique d'EE avec, sur le plan des effets adverses, un accroissement considérable de la synthèse des protéines de transport SHBG, CBG et TBG, qui va perturber la biodisponibilité des diverses hormones, un accroissement de plusieurs facteurs et marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse et un excès des triglycérides et de l'angiotensinogène, pour ne citer que les effets adverses principaux, tandis que le blocage du CYP perturbe également la métabolisation de divers médicaments et xénobiotiques (19).

Par comparaison, l'E2-17 $\beta$  « naturel » présente une puissance estrogénique moins marquée du fait d'une biodisponibilité moindre s'exerçant à la fois sur ER $\alpha$  et ER $\beta$ , avec une demi-vie plus courte, tandis que l'absence de fonction éthinyl en C-17 permet de ne pas perturber le CYP et le métabolisme des stéroïdes. La différence est importante, avec une action intra-hépatique nettement moindre que celle d'EE sur tous les points cités plus haut et notamment une influence certes persistante, mais nettement moindre sur la



coagulation que celle d'EE aux doses nécessitées par la contraception. Ainsi, on estime que 1-2 mg d'E2-17 $\beta$  micronisé correspondent à 5-10  $\mu$ g d'EE. Un mg d'E2V correspond après hydrolyse rapide au niveau intestinal à 0,76 mg d'E2 micronisé. Si l'on sait que la dose moyenne d'E2V dans Qlaira® s'inscrit un peu au-dessus de 2 mg, soit 1,5 mg d'E2 micronisé, ceci correspond presque exactement à la dose d'E2 (1,5 mg) contenue dans le nouveau monophasique Théramex, c'est-à-dire des doses estrogéniques particulièrement modérées.

### **Diénogest**

Le choix du progestatif diénogest (DNG) connu et utilisé en Allemagne depuis les années 85-90 dans le cadre de la contraception (EE + DNG), de la substitution postménopausique (E2V + DNG) et de l'endométriose (DNG seul), demande quelques précisions quant à la connaissance de son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. Il s'agit (figure 2) d'un dérivé estrane de la 19-nortestostérone, c'est-à-dire de la même famille progestative que la noréthistérone et le noréthynodrel (famille de « première génération »). Ces derniers sont caractérisés par une activité à la fois progestative et androgénique, un handicap en termes de tolérance clinique et métabolique. Le DNG est caractérisé par une double liaison en C9-C10 entraînant un accroissement de son activité progestative, et la présence en position 17 $\alpha$  d'un groupement cyanométhyle (-CH<sub>2</sub>-CN) au lieu du groupement éthynyl. Ceci bouleverse les propriétés de DNG : il ne va plus, comme les autres 19-nortestostérones, inhiber le CYP, ce qui va changer sa pharmacocinétique (19, 20). En effet, si la biodisponibilité du DNG lors de la prise orale est élevée (90-95 %), sa demi-vie terminale est courte (grâce à l'action du CYP), de l'ordre de 11,6 heures. Malgré une concentration maximale élevée (C<sub>max</sub> environ 80 ng/ml) lors de l'administration de E2V 2 mg + DNG 2 mg, les taux vont rapidement baisser tandis qu'en utilisation chronique, les concentrations moyennes de DNG s'établissent vers 10-15 ng/ml et ceux de E2 vers 40 pg/ml, avec atteinte d'un équilibre en 2-3 jours (21). La courte demi-vie plasmatique du DNG explique l'absence d'accumulation lors de l'administration répétée (22). L'absence de blocage du complexe enzymatique CYP à la fois par E2 et par le DNG explique la métabolisation beaucoup plus rapide de ces stéroïdes que celle de l'EE, et des autres 19-nor possédant un groupement éthynyl. Le corollaire – sans répercussion adverse – est que les doses de E2V et de DNG à administrer en vue de la contraception s'établissent à un niveau plus élevé que pour EE + norethistérone (20).

Le DNG ne se fixe pas à la SHBG, et sa fraction libre biologiquement active est de 10 % avec une liaison réversible de 90 % à l'albumine. Il est métabolisé par hydroxylation, réduction et aromatisation et éliminé majoritairement par voie rénale.

Le profil pharmacologique, établi sur les bases de l'affinité pour le récepteur et de la transactivation génomique montre que le DNG est un progestatif d'affinité moyenne pour le récepteur de la progestérone (comme les dérivés de la 17-acétoxy-progestérone), n'a aucune activité estrogénique ni antiestrogénique, n'a pas d'activité androgénique mais au contraire antiandrogénique, et ne se lie ni au récepteur des glucocorticoïdes ni à celui des minéralocorticoïdes (19, 20, 23).

L'activité antigonadotrope de DNG est modérée et l'inhibition de l'ovulation requiert environ 2 mg/j alors que la dose totale de transformation endométriale n'est que de 6 mg indiquant une forte affinité endométriale et un rôle fortement inhibiteur à ce niveau. Par comparaison, le très puissant progestatif lévonorgestrel requiert seulement 0,06 mg pour inhiber l'ovulation mais 4 mg pour transformer l'endomètre, et l'acétate de cyprotérone 1-2 mg et 20 mg, respectivement.

Un tropisme endométrial particulier du DNG est évoqué et son action inhibitrice et atrophiante est encore renforcée par ses taux circulants et intracellulaires élevés, ce qui est également le cas pour l'inhibition marquée de la filance de la glaire cervicale sous DNG (24).

Le rapport inhibition ovulation/inhibition endométriale des concentrations de DNG est quatre fois plus élevé que pour les autres dérivés de la 19-nortestostérone et de la progestérone, sa puissance inhibitrice de l'endomètre étant comparable à celle des agonistes de la LHRH (24).

Cette action endométriale marquée, liée à une excellente biodisponibilité du DNG est probablement favorable au bon contrôle du cycle observé sous E2V + DNG (25).

Parmi les autres effets du DNG concourant à l'effet contraceptif, il faut noter son rôle inhibiteur de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, qui inhibe la synthèse stéroïdienne, et sa capacité d'induire une apoptose des cellules de la granulosa du follicule ovarien dominant, un effet démontré chez le singe *cynomolgus* par Sasagawa et al. (26).

L'effet antiandrogène du DNG est estimé chez l'animal, en recourant au test de Herschberger (poids de la prostate), à 40 % de celui de l'acétate de cyprotérone, alors que comparativement les progestatifs drospirénone et acétate de chlormadinone exercent un effet antiandrogénique respectivement de 30 et 25 % par rapport à l'acétate de cyprotérone.

On peut résumer l'action antiandrogénique du DNG en rappelant non seulement l'inhibition au niveau du récepteur de l'activité androgénique, mais également la faible liaison du DNG avec la SHBG, et dès lors l'absence de déplacement et de libération de la testostérone endogène transportée par celle-ci, l'absence d'inhibition de la synthèse de SHBG estrogéno-induite et un effet inhibiteur de la sécrétion stéroïdienne – donc également androgénique – du follicule ovarien.

Le DNG est donc une 19-nortestostérone particulière, avec un effet progestatif endométrial puissant, une action inhibitrice complexe de la fonction ovarienne, une large biodisponibilité sans risque d'accumulation, peu d'action hépatique, des effets antiandrogéniques mais non anti-estrogéniques, non gluco- ni minéralo-corticoïdes, c'est-à-dire un profil susceptible d'entraîner une bonne tolérance dans le cadre d'une combinaison contraceptive (27)

### **Combinaison quadriphasique d'E2V et de DNG (Qlaira®)**

Alors que la combinaison monophasique d'EE 30mcg + DNG 2 mg (Valette®, Bayer-Schering) est largement utilisée et a fait la preuve de sa bonne efficacité contraceptive, de son contrôle du cycle correct et de sa bonne tolérance (28), il a fallu de nombreux essais de combinaison entre E2V et DNG pour approcher une préparation contraceptive répondant aux critères de qualité attendus (25).

La composition de ce contraceptif hormonal combiné est reprise au tableau 4 : le « dosage dynamique » qui a été réalisé, montre une quantité initiale plus élevée d' E2V (3 mg), qui va se réduire à 2, puis 1 mg.

La quantité plus élevée d'E2V seul au départ garantit une bonne prolifération endométriale soutenue ultérieurement par des doses dégressives. Par contre, le DNG est administré de manière progressivement croissante de 2, puis 3 mg, assurant une transformation progestative endométriale effective, avec une bonne stabilité endométriale. Pour rappel, la pharmacocinétique montre après 3 jours l'atteinte d'un taux relativement constant de DNG et d'E2. De plus, malgré l'arrêt des stéroïdes actifs pendant les jours 27 et 28, on

n'assiste pas à l'effondrement des taux d'E2 circulant, probablement du fait du réaccroissement rapide de la sécrétion oestrogénique folliculaire endogène. Cette observation est importante, car de nombreuses pathologies pérимenstruelles sont dépendantes de la chute drastique des stéroïdes exogènes et endogènes avec les contraceptifs combinés classiques contenant seulement 21 comprimés actifs + 7 jours sans apport stéroïdien (29).

Tableau 4. – **Composition du contraceptif combiné quadriphasique contenant E2V+DNG (\*) (Qlaira®).**

| JOURS   | Couleur de la dragée | Contenu                           |
|---------|----------------------|-----------------------------------|
| 1 - 2   | Jaune foncé          | 3,0 mg E2V (2 jours)              |
| 3 - 7   | Rouge moyen          | 2,0 mg E2V + 2,0mg DNG (5 jours)  |
| 8 - 24  | Jaune clair          | 2,0 mg E2V + 3,0mg DNG (17 jours) |
| 25 - 26 | Rouge foncé          | 1,0 mg E2V (2 jours)              |
| 27 - 28 | Blanc                | Placebo (2 jours)                 |

(\*) E2V = Valérate d'estradiol, DNG = Diénogest.

Prise continue commencée dès le premier jour d'un cycle (26 comprimés actifs + 2 placebos).

### **Efficacité contraceptive de E2V + DNG**

Dans deux grandes études randomisées ouvertes portant sur près de 400 jeunes femmes désirant une contraception, l'efficacité de 4 variations de longueur et de dosage de la combinaison quadriphasique E2V + DNG a été testée. L'inhibition de l'ovulation, par des appréciations sériées des stéroïdes (E2 et progestérone), ainsi que par le monitoring échographique de la taille des follicules, selon les critères classiques de Hoogland et Skouby, a été évaluée (25). La formulation quadriphasique décrite plus haut, caractérisée par 17 jours de DNG à 3 mg s'est montrée tout à fait efficace en s'accompagnant d'un taux d'ovulation inférieur aux valeurs admises, c'est-à-dire inférieur à 5 % et une limite supérieure de l'intervalle de confiance 90 % inférieur à 10 %. De fait, Qlaira® s'accompagne d'un taux d'ovulation de 3,13 %, avec un IC 90 % de 6 %, ce qui est un résultat comparable et même légèrement supérieur à celui obtenu avec la combinaison classique EE 20mcg + lévonorgestrel 100mcg (25, 30).

L'établissement de l'index de Pearl a été effectué à partir d'une étude ouverte multicentrique portant sur 1 377 femmes âgées de 18 à 50 ans recevant la quadriphasique E2V + DNG pendant 20 cycles, et permettant ainsi l'analyse de 23 368 cycles. Treize grossesses ont été observées conduisant à un index de Pearl (IP) non ajusté de 0,73 avec une limite supérieure de l'IC 95 % de 1,24 tandis que l'IP ajusté, correspondant à une « utilisation parfaite », est de 0,34 % années-femmes (IC 95 %, limite supérieure = 0,73). Ces valeurs sont presque identiques lorsqu'on effectue le calcul de l'IP uniquement sur la population des femmes théoriquement les plus fertiles, âgées de 18 à 35 ans (30). Il s'agit donc d'une efficacité contraceptive d'excellent niveau, vérifiée par des études de qualité.

### **Sécurité endométriale, contrôle du cycle et effets adverses de E2V + DNG**

Afin de vérifier la sécurité endométriale de la quadriphasique E2V + DNG, une étude multicentrique prospective ouverte a contrôlé par biopsie en prétraitement et au 20<sup>e</sup> cycle d'utilisation l'aspect endométrial chez 218 femmes évaluables entre 18 et 50 ans. Les résultats confirment un aspect inactif ou atrophique chez la majorité des sujets; aucune biopsie ne montre d'hyperplasie ou de néoplasie endométriale. Ceci confirme la puissance d'action endométriale du DNG (31). Dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique en double insu, Ahrend et al. (32) ont comparé chez 798 femmes de 18 à 50 ans l'impact sur le cycle et sur la tolérance du quadriphasique E2V + DNG (n = 399) et du monophasique de 2<sup>e</sup> génération EE 20 µg + LNG 100 µg pendant une période de 180 jours (soit 7 cycles), séparée en deux périodes de référence de 1-90 j (PR1) et 91-180 j

(PR2). Le tableau 5 montre à la fois un nombre de jours et un nombre d'épisodes de spotting et de saignement légèrement mais significativement plus faible, en faveur de E2V + DNG, tandis que sous cette préparation l'absence d'hémorragie de privation («aménorrhée») touche environ 19 % des femmes alors qu'il n'est que de 7,7 % sous EE + LNG.

Tableau 5. – **Jours et nombre d'épisodes de saignement + spotting et saignement de retrait sous E2 V + DNG comparé à EE20 + LNG 100 pendant 2 périodes de référence (2 X 90 j).**

|   | <b>E2V + DNG</b> | <b>EE + LNG (*)</b> | <b>P</b> |
|---|------------------|---------------------|----------|
| <b>Jours de saignement + spotting</b>         |                  |                     |          |
| Période de référence 1 (j 1-90)               | 17,3 ± 10,4 (**) | 21,5 ± 8,6          | < 0,0001 |
| Période de référence 2 (j 91-180)             | 13,4 ± 9,3       | 15,9 ± 7,1          | < 0,0001 |
| <b>Épisodes (nb) de saignement + spotting</b> |                  |                     |          |
| Période de référence 1                        | 3,7 ± 1,4        | 4,1 ± 0,9           | < 0,0001 |
| Période de référence 2                        | 3,0 ± 1,3        | 3,1 ± 0,9           | < 0,04   |
| <b>Saignement de retrait (% femmes)</b>       |                  |                     |          |
| Occurrence par cycle                          | 77,7 – 83,2      | 89,5 ± 93,8         | < 0,0001 |
| Absence (« Aménorrhée »)                      | ~ 19             | ~ 7,7               |          |

(\*) E2V = estradiol valérate; DNG = diénogest; EE = éthinyloestradiol; LNG = lévonorgestrel.

(\*\*) Moyenne ± écart-type. Adapté de réf. 32.

La proportion des femmes présentant un saignement intracyclique (non prévu, par définition) est d'environ 14 % sous E2V + DNG et de 12 % sous EE + LNG, une différence non significative. La proportion la plus élevée est observée au cours du premier cycle de traitement pour les deux préparations. Le saignement de privation (« menstruation ») a tendance à être plus faible et moins long sous E2V + DNG (médiane 4,0 j) que sous EE + LNG (médiane 5,0 j) ( $p < 0,05$ ). Les paramètres du contrôle du cycle, après le premier mois, sont peu variables au cours des 6 mois qui suivent, avec ces deux contraceptifs oraux. Enfin, la dysménorrhée, présente au départ chez 7 à 9 % des patientes tombe sous traitement à 0,5 % dans les deux cas.

Une étude éclairante sur la qualité du contrôle du cycle qui peut être obtenue sous E2V + DNG a été récemment rapportée par Fraser et al. (33). Dans le cadre d'une étude randomisée (2:1) conduite en double insu, 269 femmes ont reçu pendant 7 cycles (soit 196 jours) E2V + DNG, et 152 femmes le placebo. Il s'agissait de patientes présentant des menstruations de volume excessif, prolongées ou trop fréquentes, et dont l'exploration ne montrait pas de cause organique. Le groupe traité par E2V + DNG a montré une normalisation complète du saignement chez 42 % des patientes contre seulement 2,7 % sous placebo avec réduction très significative de la perte sanguine moyenne ( $P < 0,00001$ ). Une ré-augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la ferritine a également été enregistrée sous E2V + DNG. Cette efficacité dans la correction du saignement mensuel plaide également en faveur de la puissance d'action du DNG sur l'endomètre.

Sur le plan de la sécurité/tolérance, on a enregistré 338 événements adverses potentiellement liés à la prise de ces deux contraceptifs oraux, 10 % des femmes sous E2V + DNG et 8,5 % sous EE + LNG. Sous E2V + DNG, 3,5 % ont présenté une mastodynie, 2,5 % des céphalées et 2,5 % des infections vaginales tandis que sous EE + LNG les effets adverses les plus fréquents ont consisté en acné (3,3 %), céphalées (3,3 %) et rhinopharyngites (1,8 %).

Parmi les effets secondaires graves, la rupture d'un kyste ovarien fut observée sous E2V + DNG et peut logiquement être mise en rapport avec le traitement, tandis que sous EE + LNG un cancer du sein fut diagnostiqué et une grossesse est survenue. Par ailleurs aucun accident thromboembolique veineux ou autre pathologie cardiovasculaire ne furent recensés.

Les signes vitaux et la biologie d'orientation générale n'ont pas montré d'anomalie. Dès lors, en tenant compte de cette étude qui reste évidemment initiale, il apparaît que le contrôle du cycle et la sécurité sont très raisonnablement respectés (32).

### **Informations initiales concernant l'impact de E2V + DNG sur l'hémostase et le métabolisme lipidique**

Deux études limitées et non encore publiées *in extenso* rapportent des effets métaboliques très peu marqués, comme attendu de la part de cette combinaison estro-progestative, mais demandant, vu l'importance que ces effets peuvent revêtir sur le plan cardiovasculaire, une confirmation très approfondie. Il ne faut en effet pas oublier que si l'E2 a moins de répercussions que l'EE (voir ci-dessus), l'étude des femmes ménopausées montre que l'impact de E2 administré par voie orale sur la coagulation n'est certainement pas nul et accroît notamment le risque thrombo-embolique veineux (34).

Sur le plan de l'hémostase, 29 femmes recevant E2 + DNG pendant 3 mois en cross-over avec EE 30 + LNG 150 monophasique pendant une période équivalente bénéficient d'un bilan d'hémostase au départ et à l'issue du troisième cycle (35). De manière similaire, dans le décours d'une étude randomisée ouverte, une trentaine de femmes reçoivent E2V + DNG (n = 30) pendant 7 cycles ou un triphasique EE + LNG pendant une période équivalente (n = 28) (36). Dans les deux cas, on note un accroissement net des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (fragments 1 + 2 de la prothrombine et D-dimères) avec les contraceptifs oraux contenant de l'EE mais une augmentation minime sous E2 + DNG. De même, les facteurs de coagulation sont plus élevés sous l'action des préparations contenant de l'EE sans cependant que ces différences soient significatives, compte tenu des faibles effectifs de ces études et de la dispersion des valeurs. L'impact des deux types de contraceptifs oraux reste cependant très modéré sur les anticoagulants naturels (AT, PC et PS).

Sur le plan des lipides (36), la prise pendant 7 cycles de E2 + DNG permet à l'estradiol – non contré du fait du manque d'effet antiestrogène du DNG – d'accroître discrètement le HDL-cholestérol et les triglycérides, et de diminuer le LDL-cholestérol, sans changer la lipoprotéine (a). Le triphasique contenant EE + LNG entraîne une très légère réduction du HDL-cholestérol et une augmentation discrète des triglycérides car l'action anti-estrogénique du LNG modère l'effet hypertriglycéridémiant classique de l'EE. Il n'y a pas non plus, dans cette étude encore limitée, de différence significative marquant une disparité objective entre ces deux types de préparations contraceptives, mais une tendance se dégage en faveur de E2V + DNG, comme pour les résultats initiaux dans le domaine de l'hémostase. De même, sous EE + LNG triphasique, l'accroissement de CBG, SHBG et TBG est plus marqué que sous E2V + DNG, manifestant l'impact hépatique moindre de E2 par rapport à l'EE (36).

### **Conseils pratiques spécifiques à l'utilisation contraceptive de E2 + DNG**

Nous pensons comme Mansour (37) que les spécifications de la notice scientifique accompagnant Qlaira® sont inutilement compliquées et pourraient être simplifiées comme suit :

- la pilule initiale doit être prise au jour 1 d'un cycle menstruel, ou le traitement commencé 1 mois après l'accouchement ;
- si Qlaira® est commencé pour remplacer une contraception par progestatif seul, les 9 premiers jours doivent être accompagnés d'une protection additionnelle telle que le préservatif ;

- si une pilule a été oubliée plus de 12 heures, il est recommandé de prendre la pilule oubliée + la pilule du jour; si l'oubli est supérieur à 12 heures pendant les jours 18-24, il est recommandé de jeter la plaquette en cours et de recommencer une nouvelle plaquette, et d'observer une abstinence ou d'utiliser en plus un préservatif pendant 9 jours.

## CONCLUSIONS ET INDICATIONS SPÉCIFIQUES DE CETTE NOUVELLE PILULE QUADRIPHASIQUE

Qlaira® est réellement une nouvelle contraception estroprogestative, abandonnant l'éthinylestradiol au profit de l'estradiol naturel associé à un progestatif non androgénique, le diénogest, et cette conclusion est bien en accord avec celle de la récente revue de Fruzzetti et Bitzer (17). Divers arguments pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques indiquent que cette nouvelle combinaison devrait avoir moins d'impact métabolique, et peut-être vasculaire, que les combinaisons traditionnelles mais ceci reste à démontrer clairement. Contrairement à d'autres essais de combinaison de l'E2 avec divers progestatifs, la préparation quadriphasique E2 + DNG présente un niveau d'efficacité contraceptive, de contrôle du cycle et de sécurité acceptable et comparable aux pilules traditionnelles de faible dosage. Sans que l'on puisse déjà déterminer si Qlaira® peut être utilisée chez les femmes à risque cardiovasculaire accru, ou en cas de tabagisme, on peut évoquer la possibilité d'utilisation chez la femme au delà de 35-40 ans, chez la diabétique, en cas d'ovaire micropolykystique et en cas de signes cliniques d'hyperandrogénie (acné, séborrhée...). De plus, elle pourrait se montrer efficace chez la femme présentant des symptômes de privation, notamment péri-menstruels (céphalées, sautes d'humeur, tension prémenstruelle, dysménorrhée). Il s'agit en effet d'une formulation 26 + 2 sans chute drastique de l'estradiolémie intercyclique. On note également une bonne efficacité de cette combinaison quadriphasique pour le contrôle des saignements menstruels et intracycliques fonctionnels excessifs (33).

Enfin, le niveau de satisfaction rapporté par les patientes et par ailleurs le profil de saignement, sont proches de ceux enregistrés avec la combinaison conventionnelle EE 20 mcg + LNG 100 mcg, avec un saignement de privation moins marqué. Cependant, l'absence de ce saignement (« aménorrhée ») dans environ 20 % des cycles justifie une information spécifique de la patiente lors de la prescription, afin d'éviter une légitime inquiétude. De même, les précautions particulières à prendre en cas d'oubli de cette nouvelle pilule doivent également faire partie de l'information à donner.

Bien entendu, s'il s'avérait progressivement que cette pilule présente un niveau de neutralité métabolique et vasculaire objectivement accru par rapport aux combinaisons contenant de l'EE, les indications s'élargiraient et Qlaira® deviendrait une contraception estroprogestative de première ligne.

## REMERCIEMENTS

*Nous remercions Madame A.M. Verly-Smolnik pour son aide experte lors de la préparation et de l'édition du manuscrit.*

**Département de Gynécologie Obstétrique  
Université de Liège,  
Liège, Belgique**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Ulysse Gaspard, CHU Policlinique L. Brull, 45 quai Godefroid Kurth, 4020 Liège, Belgique

**E-mail :** u.gaspard@chu.ulg.ac.be



NEW ORAL CONTRACEPTIVES CONTAINING PROGESTERONE  
RECEPTOR MODULATORS OR USING 17 $\beta$ -ESTRADIOL :  
ALMOST A REVOLUTION.

by **Ulysse GASPARD** (Liege, Belgium)

Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Liege, Liege, BELGIUM.

ABSTRACT

Emergency contraception is a second chance for prevention of pregnancy after unprotected intercourse. As the estimated lifespan of sperm in the genital tract is about 5 days, and as hormonal emergency contraception with levonorgestrel 1.5 mg, only provides an effective contraception from 0 to 72 hours after intercourse with decreasing effectiveness as time elapses, it was mandatory to develop an alternative approach with a stable contraceptive efficacy and good tolerance for 5 days. In comparative studies bearing on more than 3 000 young women, the Progesterone Receptor Modulator (PRM) ulipristal acetate, a progesterone antagonist (taken in a single dose of 30 mg), or levonorgestrel were administered. Results indicated that the PRM was at least as effective as levonorgestrel, kept a stable efficacy for 120 hours after an unprotected intercourse, and was well tolerated. This establishes ulipristal acetate as the new standard for hormonal emergency contraception.

In combined oral contraception (OC), a drastic reduction of both ethinylestradiol and androgenic progestins mostly derived from 19 NOR testosterone, allowed to moderately reduce the adverse impact of classical combined pills on metabolism and circulation (both arterial and venous). However, the marked hepatic action of ethinylestradiol, even in small dosages, lessens the expected risk reduction. For the first time, an OC has been developed, which contains estradiol valerate (with reduced hepatic action because of lack of a 17 $\alpha$  ethinyl group) with dienogest, a 19 NOR testosterone-derived non-androgenic progestin, which powerfully inhibits endometrial proliferation. Thanks to a dynamic modulation of estrogen and progestin doses, according to a four-phasic combination (26 active days + 2 placebo days), an adequate contraceptive effectiveness, a good cycle control and drug tolerance are achieved, similar to those obtained with a classical low-dose OC. Recent data indicate that this new combination reduces the usually observed metabolic impact. An adequate cycle control (although with 20% amenorrhea) is achieved for the first time with estradiol valerate + dienogest, in opposition with prior catastrophic results with other formulations containing 17 $\beta$ -estradiol. A second combination containing estradiol + nomegestrol acetate (monophasic, 24 active days + 4 placebo days) is under study and seems to yield promising results. Of course, in-depth study of metabolic and vascular effects of these new combinations is mandatory – and ongoing.

**Key words** : emergency contraception, levonorgestrel, ulipristal acetate, Progesterone Receptor Modulators, estradiol valerate, dienogest, hormonal contraception .

BIBLIOGRAPHIE

1. **Sitruk-Ware R.** : Contraception : an international perspective. *Contraception* 2006, **73** : 215-222. – 2. **Moreau C., J. Bouyer, H. Goulard, N. Bajos** : The remaining barriers to the use of emergency contraception : perception of pregnancy risk by women undergoing induced abortions. *Contraception* 2005, **71** : 202-207. – 3. **Ulmann A., B. Scherrer, H. Mathé et al** : Meta-analysis of emergency contraception trials comparing ulipristal acetate with levonorgestrel. *8th Congress Eur Soc Gynecol Roma* 10-13 September 2009, abstract book. – 4. **Raymond E.G., J. Trussell, C.B. Polis** : Population effect of increased access to emergency contraceptive pills : a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007, 109 : 181-188. – 5. **von Hertzen H., G. Piaggio, P.F. VanLook** : Emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on postovulatory methods of fertility regulation. *Lancet* 1998, 352 : 1939 – 6. **von Hertzen H., G. Piaggio, J. Ding et al** : Low dose Mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception : a WHO multicenter randomized trial. *Lancet* 2002, **360** : 1803-1810. – 7. **Wilcox A.J., C.R. Weinberg, D.T. Baird** : Timing of sexual intercourse in relation to ovulation : effects on the probability of



conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1517-1521. – **8. Chabbert-Buffet N., S. Ouzounian, A. Pintiaux-Kairis et al** : Contraceptive applications of progesterone receptor modulators. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008, **13** : 222-230. – **9. Croxatto H.B., V. Brache, M. Pavez et al** : Pituitary-ovarian function following the standard emergency contraception dose or a single 0.75mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004, **70** : 442-450. – **10. Noé G., H.B. Croxatto, A.M. Salvatierra et al** : Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010, **81** : 414-420. – **11. Brache V., L. Cochon, C. Jesam et al** : Immediate preovulatory administration of 30 mg Ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010 Advance access published July 15, 2010. – **12. Creinin M.D., W. Schlaff, D.F. Archer et al** : Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006, **108** : 1089-1097. – **13. Trussell J, G. Rodriguez, C. Ellertson** : New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998, **57** : 363-369. – **14. Fine P., H. Mathe, S. Ginde et al** : Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010, **115** : 257-263. – **15. Glasier A.F., S.T. Cameron, P.M. Fine et al** : Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception : a randomised noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010, **375** : 555-562. – **16. Gestodene study group 322** : The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15microg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999, **4** (suppl 2) : 9-15. – **17. Fruzzetti F., J. Bitzer** : Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010, **81** : 8-15. – **18. Kivinen S., A. Saure** : Efficacy and tolerability of combined oral contraceptive containing 17beta-estradiol and desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996, **1** : 183 A. – **19. Kuhl H.** : Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996, **51** : 188-215. – **20. Kuhl H.** : Pharmacology of estrogen and progestogens : influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005, **8** (suppl 1) : 3-63. – **21. Lu M., A. Uddin, M. Foeh et al** : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new four-phasic estradiol valerate and dienogest oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2007, **109** : 61S. – **22. Zou S., M. Lu, A. Uddin et al** : Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009, **14** : 221-232. – **23. Oettel M, T. Gräser , H. Hoffmann et al** : The preclinical and clinical profile of Dienogest. A short overview. *Drugs of Today* 1999, **35** (suppl C) : 3-12. – **24. Römer T.** : Endometrial effects of estradiol-dienogest combinations. *Gynaecology Forum* 2009, **14**(2) : 13-16. – **25. Endrikat J, S. Parke, D. Trummer et al** : 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, **78** : 218-225. – **26. Sasagawa S, Y. Shimizu, T. Nagaoka et al** : Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest* 2008, **31** : 636-641. – **27. Mueck A.O., H. Seeger, K.J. Böhling** : Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol ? *Gynecol Endocrinol* 2010, **26** : 109-113. – **28. Moore C., W. Feichtinger, G. Klinger et al** : Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette® . *Drugs of Today* 1999, **35** (suppl C) : 53-68. – **29. Spona J., W. Feichtinger, C. Kindermann et al** : Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 micrograms levonorgestrel in combination with 20 micrograms ethinylestradiol. *Contraception* 1996, **54** : 299-304. – **30. Parke S., L. Wildt, S. Palacios et al** : Efficacy/safety of an oral contraceptive based on natural estradiol. Proc 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Paris, France, 2008, 138 A (abstract n° 57 8073). – **31. Parke S., J. Bitzer, A. Machlitt, T. Römer** : Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010, **15** (S1) : 129A. – **32. Ahrend H.J., D. Makalova , S. Parke et al** : Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive : a seven-cycle randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009, **80** : 436-444. – **33. Fraser I.S., S. Parke, U. Mellinger et al** : An oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest is effective in the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding : a pooled analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010, **15** (S1) : 49-50 A. – **34. Gomes P., S.R.Deitcher** : Risk of venous thromboembolic disease with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy : a clinical review. *Arch Int Med* 2004, **164** : 1965-1976. – **35. Klipping C, W. Junge, U. Mellinger et al** : Hemostatic effects of a novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008, **13** (S1) : 96-97 A. – **36. Parke S., U. Mellinger, W. Junge** : Metabolic effects of an oral contraceptive based on natural estradiol (estradiol valerate/dienogest). Proc 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Paris, France, 2008, **138A** (abstract n° 578072). – **37. Mansour D.** : Qlaira® : a «natural» change of direction. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009, **35** : 139-142.