

# LA CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE CONTINUE : ENFIN SANS LES RÈGLES

U. GASPARD (1), F. VAN DEN BRÛLE (2)

**RÉSUMÉ :** L'attitude des femmes vis à vis des règles, compte tenu de la fréquence des saignements excessifs, de la douleur, de la rétention hydrique et des autres problèmes périmenstruels y compris la gêne sociale et l'inconfort sexuel, évolue vers la recherche d'une contraception avec des menstruations plus espacées, voire supprimées.

L'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs oraux en cycles étendus de 3, 6 voire 12 mois et plus, fait l'objet d'études montrant une meilleure observance vis à vis de la contraception en cycles conventionnels, ce qui semble optimiser l'efficacité contraceptive. Hypothétiquement, les oestroprogestatifs transdermiques et transvaginaux pourraient également être utilisés en cycles étendus. La tolérance est comparable pour les deux méthodes. Les saignements imprévus, plus fréquents lors des cycles longs au début, deviennent moins fréquents après 6 mois environ que lors des cycles conventionnels. Les paramètres de sécurité habituels semblent identiques selon les deux modalités contraceptives. Le confort apporté par la prise continue (5 à 10 fois moins de jours de rétention et de douleur périmenstruelle) permet d'estimer, selon les études de motivation, que 10 à 40% des femmes nécessitant une contraception, désireraient y recourir dès à présent.

**MOTS-CLÉS :** Contraception hormonale - Oestroprogestatifs - Aménorrhée - Cycle continu

## ATTITUDE DES FEMMES VIS À VIS DU PHÉNOMÈNE MENSTRUEL

Il n'est pas nécessairement "naturel" que la femme du monde moderne soit réglée -dans son contexte de fertilité contrôlée- 450 fois environ au cours de sa vie génitale active, lorsqu'on sait que ses ancêtres jusqu'au cours du 19<sup>ème</sup> siècle étaient réglées environ 160 fois, dans un contexte de grossesses et d'allaitements répétés (1).

C'est pour imiter cette cyclicité actuelle fréquente et régulière, que Pincus et son équipe lors de la mise au point de la pilule ont fixé arbitrairement leur cycle de pilules contraceptives oestroprogestatives à 21 pilules actives, suivies de 7 jours libres, afin d'obtenir des cycles -évidemment sans aucun caractère "naturel"- de 28 jours environ (2). Il n'y a cependant guère d'avantage médical ou de bénéfice personnel à la survenue mensuelle des règles, à part -en principe- de reconnaître ainsi l'absence de grossesse ou de démontrer l'absence d'insuffisance ovarienne... Par contre, la survenue fréquente des menstruations peut s'accompagner d'un inconfort notoire, le fléchissement hormonal pouvant entraîner ou

## EXTENDED OESTROGEN-PROGESTIN CONTRACEPTIVE REGIMENS : TOWARDS A CONTRACEPTION WITHOUT MENSES

**SUMMARY :** Women's attitude concerning menstruations is changing towards achieving extended cycles with few or even suppressed menses, in view of the unpleasant perimenstrual bleeding, pain and discomfort pattern that may accompany menstruation.

Use of combined oral estrogen-progestin contraception in extended "cycles" of 3, 6 and 12 or more months is now under active study. Extended cycle contraception is abided by a better compliance than conventional cycle contraception with ensuing optimized contraceptive effectiveness. Hypothetically, transdermal or transvaginal combined contraception could be used in extended cycles. Tolerance is comparable for both methods and unpredicted bleeding, initially more frequent during long cycle treatment tends to become less frequent after about 6 months as compared with conventional cycles. Usual safety parameters appear to be similar under both contraceptive modalities. Comfort and well being brought by extended cycle use (5 to 10 times fewer days of bloating or perimenstrual pain) allow to estimate that, according to acceptability studies, 10 to 40 percent of women of reproductive age would currently choose extended cycle contraception.

**KEYWORDS :** Hormonal contraception - Oestrogen-progestin - Amenorrhea - Continuous cycle

aggraver toute une série de situations pathologiques dont plusieurs sont reprises au tableau I.

Aussi, l'attitude des femmes contemporaines a beaucoup évolué récemment vis à vis du phénomène menstruel. Si de nombreuses études des années 1970 à 1990 ont souligné l'attachement des femmes pour les menstruations régulières, des études plus récentes montrent que particulièrement dans les pays économiquement développés (3) 50 à 70% des femmes désireraient un

TABLEAU I : INDICATIONS MÉDICALES ET DE CONFORT DE LA CONTRACEPTION ORALE EN CYCLES ÉTENDUS

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

(1) Professeur Ordinaire, Chef de Service

(2) Professeur de Clinique, Maître de Recherches FNRS, Service de Gynécologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège

net espacement des règles et, en cas de contraception, 10 à 40% seraient favorables à l'aménorrhée pour autant que celle-ci soit rapidement réversible, sans effet secondaire et sans impact sur la reprise rapide de la fertilité ultérieurement. Les effets négatifs liés à la menstruation et qui font de l'inconfort menstruel la raison majeure de consultation gynécologique dans les pays développés (1) n'échappent donc plus à la femme actuelle, laissant ainsi place au développement de la contraception orale oestroprogestative en cycles étendus (3, 6 voire 12 mois) à côté d'autres formules contraceptives progestatives seules, inductrices totalement ou partiellement d'une aménorrhée (Depo Provera®, Mirena®, Implanon®, par exemple....).

### LA NOTION DE CYCLES ÉTENDUS

Dans ce contexte, la FDA a rapidement accordé l'AMM (septembre 2003) à une pilule pour "cycle" de 3 mois à savoir 84 jours d'éthinylœstradiol 30µg + lévonorgestrel 150µg suivis de 7 jours de placebo, c'est-à-dire pour une administration orale continue (Seasonale®) (4).

La question était évidemment de savoir quels pouvaient être dans ce contexte l'efficacité contraceptive, la qualité de l'observance, le contrôle du cycle, les effets secondaires, voire les éventuels effets nocifs à long terme sur le métabolisme et la coagulation (qui tous deux conditionnent particulièrement le status cardiovasculaire), sur l'endomètre et la pathologie mammaire.

On peut probablement affirmer qu'à part le dernier point qui reste inconnu, l'efficacité et la tolérance de cette contraception oestroprogestative en cycles étendus semblent bonnes à excellentes.

### EFFICACITÉ CONTRACEPTIVE

Avec la pilule oestroprogestative classique, l'intervalle libre de 7 jours permet une sécrétion gonadotrope rebound et une maturation folliculaire accélérée : on comprend que l'omission d'une ou plusieurs pilules dans le cycle qui suit, surtout en première semaine, peut conduire à des grossesses indésirées (5) et qu'une première "contremesure" a été de réduire l'intervalle libre de prise hormonale, p.ex. pour les pilules de faible dosage telles que EE 15µg + gestodène 60µg administrée pendant 24 jours suivis d'un intervalle (placebo) seulement de 4 jours (6). Bien entendu, une prise continue supprime le point faible de l'intervalle, pour autant que l'observance soit bonne, c'est-à-dire que la prise soit

régulière. C'est apparemment le cas pour les cycles étendus, peut être du fait de la simplicité d'une prise sans arrêt, et l'étude Coraliance (7) montre qu'il y a moins d'omission en régime continu qu'en régime conventionnel.

L'efficacité contraceptive de la combinaison EE 30 + LNG 150 en cycle étendu (3 mois) par rapport à la même combinaison en cycle conventionnel, exprimée pour une utilisation parfaite, montre respectivement une valeur de l'indice de Pearl de 0,6 p 100 AF (cycle étendu) et de 1,78 p 100 AF (cycle conventionnel) (4). Aucun rapport concernant des cycles étendus d'EE 20 + LNG 100 (Lowette®) ou d'EE 30 + Drospirénone 3mg (Yasmin®), n'a signalé de fléchissement de l'efficacité contraceptive par rapport à l'utilisation conventionnelle, bien entendu.

### QUALITÉ DU CONTRÔLE DU CYCLE

La prise étendue d'un oestroprogestatif faiblement dosé tel, p.ex. que Seasonale® entraîne plus de spottings et de breakthrough bleeding (c'est-à-dire, de saignements imprévus) dans les premiers mois de prise que l'oestroprogestatif identique en régime conventionnel (Nordette-28®) : 38 jours sur 1 an pour Seasonale® vs 18 pour Nordette-28®. Mais lors du 1er cycle (de 3 mois !), il y eut 12 jours de saignement et au 4ème cycle 4 jours seulement, c'est-à-dire de niveau identique par rapport à Nordette-28. La diminution des saignements et spottings débute dès le 3ème mois et se précise après le 6ème mois d'utilisation. L'avantage immédiat des cycles étendus est que les règles sont de même volume et longueur qu'avec les cycles conventionnels, MAIS 3 fois moins souvent. Dès lors, au total, l'addition des saignements prévus et imprévus devient identique dans les deux cas : en moyenne 48 jours sur un an pour le cycle étendu et 51 jours pour le cycle conventionnel. Le taux de discontinuation à un an est cependant de 41% pour Seasonale® (dont 7,7% pour saignements) contre 29% pour Nordette-28® (dont 1,8% pour saignements). Les arrêts pour saignement s'effondrent au delà du 6ème mois de traitement étendu (4).

En recourant à un régime continu de 168 jours (6 mois) d'EE 20 + LNG 100 comparé à la même formulation en cycles conventionnels, on retrouve même, saignements prévus (règles) et non prévus (spottings, métrorragies) confondus, un taux moindre de saignements –mais non statistiquement significatif– pour la prise contraceptive en cycle étendu par rapport au cycle non étendu (8).

De plus, lorsque l'on compare de manière randomisée la combinaison EE 20 + LNG 100 soit prise pendant 12 cycles conventionnels ou en continu pendant la même période (336 jours), on constate l'occurrence progressive d'une absence de saignements, avec un taux d'aménorrhée de 49% à l'issue du premier trimestre, passant à 88% à la fin du 4ème trimestre en cas de prise continue. De même, le taux de spotting accru au départ sous prise continue devient inférieur à celui recensé sous traitement cyclique conventionnel au delà du 9ème mois. Corrélativement, le taux de continuation sera à un an de 70% en cycles conventionnels, mais de 88% en cycles étendus (9).

En utilisant Yasmin® en continu et en conventionnel, on passe de 6% de breakthrough bleeding à 15% en prise étendue, mais encore une fois la rareté planifiée des saignements menstruels constitue une contrepartie très favorable pour le schéma continu (10).

Enfin, lorsque l'on prend en considération l'administration des oestroprogestatifs non oraux (patch transdermique EE + Norelgestromin Evra®, ou anneau vaginal EE + Etonogestrel Nuvaring®), dont on connaît la régularité des taux plasmatiques, avec pour effet un contrôle du cycle remarquable et une tolérance accrue vis à vis de la voie orale (11,12) on peut penser que ce sont des candidats idéaux pour une contraception par cycles étendus. De fait, l'utilisation prolongée de deux semaines (soit 5 semaines au lieu de 3) de Nuvaring® s'accompagne d'une inhibition gonadotrope et d'un contrôle du cycle qui reste inchangé (13), faisant augurer qu'en changeant l'anneau en temps voulu, mais en conservant l'utilisation continue, on bénéficierait d'une contraception sans règle répondant aux meilleurs critères d'observance et de tolérance.

## EFFETS SECONDAIRES, BÉNÉFICES SECONDAIRES

Par rapport aux régimes conventionnels dans les études citées ci-dessus et dans l'étude métabolique de Machado et coll. (4, 5, 8-10, 14), les régimes étendus n'entraînent pas d'accroissement pondéral, de variation tensionnelle, de mastalgie, de troubles digestifs, de céphalées, de tendance dépressive, de variation de la libido qui soient significatifs.

Au contraire, toutes ces combinaisons en cycle étendu diminuent largement l'inconfort périmenstruel, et raréfient ces moments d'inconfort. Par exemple, la prise continue d'EE 20 + LNG 100 entraîne 15 fois moins de jours de rétention/balonnement que la prise cyclique conventionnelle

(0,7 vs 11,1 jours;  $P = 0,04$ ) et 7 fois moins de douleur menstruelle (1,9 vs 13,3;  $P < 0,01$ ) (8). De plus, la prise continue d'EE 30 + Drospirénone 3 augmente encore l'effet antiminéralocorticoïde et antiandrogénique observé avec la prise conventionnelle. Il existe dès lors une diminution significative par rapport à Yasmin® conventionnelle, de l'oedème des extrémités, de la tension et de la douleur mammaire, de la dysménorrhée et un accroissement du bien-être général (10). L'accroissement du bien-être général est aussi noté dans l'ensemble des études précitées et une majorité des utilisatrices préfèrent continuer ce traitement (environ 60% et plus) plutôt que de revenir au régime conventionnel.

Sur le plan du métabolisme lipidique et glucidique, l'impact -discret- est le même pour les combinaisons en cycle étendu qu'en cycle conventionnel et il en est de même pour l'impact procoagulant ainsi que pour l'effet habituel sur les paramètres de biologie générale, y compris les tests hépatiques (14).

Une étude à long terme (13 mois) sur le plan de la sécurité endométriale a été conduite par Anderson et coll. (15) et montre, à 12 mois d'utilisation d'EE 30 + LNG 150 en continu, 65% de biopsies atrophiques, 16% de prolifératives/sécrétoires, une absence d'hyperplasie ou d'adénocarcinome ainsi qu'un stroma sans hyperhyalinisation et avec un aspect vasculaire identique à celui retrouvé après un an de la même combinaison en régime conventionnel. Un point très intéressant concerne le retour ultrarapide vers les aspects endométriaux cycliques classiques, dès le 1er cycle spontané qui suit un an de traitement continu.

Sur le plan circulatoire, un seul accident est rapporté dans les études précitées –et n'a pas de valeur statistique-, à savoir une embolie pulmonaire chez une femme de 39 ans, obèse (BMI 31), et revenant d'un voyage aérien, au cours du 3ème cycle étendu de EE 30 + LNG 150, qui fut dès lors arrêté.

Enfin, en ce qui concerne le risque mammaire, les données cliniques ne sont pas différentes dans les études précitées entre les régimes étendus et conventionnels. Nous ne savons rien des différences éventuelles de l'homéostasie épithéliale mammaire (entre autres, le rapport prolifération/apoptose) (16) et du risque carcinogénique potentiel des oestroprogestatifs en continu; il faut rappeler que le risque de ces mêmes préparations en administration conventionnelle semble extrêmement réduit, voire nul (17) et que, de manière identique, l'administration continue de progestatifs seuls, injectables

ou implantables, n'entraîne aucun accroissement de risque mammaire (18).

### INDICATIONS DU TRAITEMENT OESTROGESTATIF EN CYCLE ÉTENDU

Les études précitées –qui seront suivies par beaucoup d'autres– montrent que l'administration de la pilule en cycles de 3 à 12 mois permet d'espacer largement les règles et de s'affranchir de l'infléchissement hormonal mensuel et des multiples problèmes et inconforts qui y sont liés.

Les principales indications que l'on peut dégager de ces études, ou que l'on peut prévoir sont détaillées au tableau I.

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR

L'évolution progressive de l'attitude des femmes vis à vis des menstruations et des problèmes liés, leur font de plus en plus espérer un schéma contraceptif susceptible de les faire passer de 13 épisodes menstruels à 2 à 4 par an (p.ex.); elles ne savent cependant pas souvent que ce schéma de cycles étendus est aisément utilisable et apparaît sûr et bien toléré (4). Plus perturbant est le fait que les professionnels de la santé, bien informés de ces possibilités dans 80% des cas, ne font pas encore passer cette information systématiquement lors du choix ou de la réappréciation d'une contraception en cours (3). Ceci doit changer, et si l'on sait que, déjà dans sa forme conventionnelle, la pilule est utilisée dans près de 60% des cas aussi ou essentiellement pour ses effets positifs non contraceptifs (4,5), on imagine que la simplicité et la bonne observance liées à la prise continue des oestrogestatifs oraux et peut être bientôt transdermiques et vaginaux, vont entraîner un engouement significatif des utilisatrices, en raréfiant les épisodes d'inconfort péri-menstruel (1,4).

### RÉFÉRENCES

1. Thomas SL, Ellertson C.— Nuisance or natural and healthy : should monthly menstruation be optional for women ? *Lancet*, 2000, **355**, 922-924
2. Pincus G.— The control of fertility. New York and London. *Academic Press* 1965, p. 219
3. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, et al.— Amenorrhea associated with contraception – an international study on acceptability. *Contraception*, 2003, **67**, 1-8
4. Anderson FD, Hait H.— The Seasonale 301 Study Group : a multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*, 2003, **68**, 89-96
5. Sulak PJ, Carl J, Gopalakrishnan I, et al.— Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval to manage breakthrough bleeding. *Contraception*, 2004, **70**, 281-287
6. Sullivan H, Furniss H, Spona J, et al.— Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodène (60µg) and ethinylestradiol (15µg) on ovarian activity. *Fertil Steril*, 1999, **72**, 115-20
7. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, et al.— The Coraliance study : non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2004, **9**, 267-277
8. Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, et al.— Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive : a randomized trial. *Contraception*, 2003, **67**, 9-13
9. Miller L, Hughes JP.— Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding : a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2003, **101**, 653-661
10. Sillem M, Schneiderei R, Heithecker R, et al.— Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2003, **8**, 162-169
11. Gaspard U.— Evra® : premier patch pour la contraception transdermique. *Rev Med Liège*, 2003; **58**, 709-712
12. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, et al.— Efficacy tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Human Reprod*, 2001, **16**, 469-475
13. Mulders TMT, Dieben TOM.— Use of the novel combined contraceptive vaginal ring Nuvaring for ovulation inhibition. *Fertil Steril*, 2001, **75**, 865-870
14. Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, et al.— Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinylestradiol (30µg) and gestodène (75µg). *Contraception*, 2004, **70**, 365-370
15. Anderson FD, Hait H, Hsiu J, et al.— Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception*, 2005, **71**, 55-59
16. Desreux J, Kebers F, Noel A, et al.— Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo. *The Breast*, 2003, **12**, 142-149
17. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al.— Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 2025-2032
18. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al.— Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*, 2004, **69**, 353-360

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU – Sart Tilman, B-4000 Liège