LE MÉDICAMENT DU MOIS

Nouvelle contraception orale combinée au valérate d'estradiol et au diénogest (Qlaira®)

U. GASPARD (1), A. PINTIAUX (2), F. KRIDELKA (3)

RESUME : En contraception orale estroprogestative, la réduction drastique, aussi bien des doses d'éthinyl-estradiol que des progestatifs androgéniques dérivés de la 19 NOR testostérone, a permis de diminuer modérément l'impact métabolique et vasculaire (artériel et veineux) des pilules combinées classiques. L'impact hépatique excessif de l'éthinyl-estradiol freine cependant la réduction de ces risques. Pour la 1ère fois, une combinaison du 17β-estradiol (qui, sans fonction 17α éthinyl présente moins d'action hépatique) avec le progestatif 19 NOR testostérone diénogest, non androgénique et puissamment inhibiteur de la prolifération endométriale, permet d'obtenir grâce à un schéma évolutif des doses estrogéniques et progestatives, une combinaison (26 jours actifs + 2 jours placebo) assurant une efficacité contraceptive, un 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) est atteint pour la première fois avec l'estradiol associé à un progestatif, contrairement aux résultats catastrophiques antérieurs. Une deuxième combinaison comprenant E2 + acétate de nomégestrol (monophasique, 24 jours actifs + 4 jours placebo) est à l'étude avec des résultats tout aussi prometteurs. Bien entendu, la recherche approfondie de l'impact métabolique et vasculaire de ces nouvelles combinaisons est d'ores et déjà en chantier.

MOTS-CLÉS : *Estradiol valerate - Dienogest - Contraception hormonale*

A NEW COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING ESTRADIOL VALERATE AND DIENOGEST (QLAIRA®)

SUMMARY : 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 17α 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 (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 (with 20% amenorrhea) is achieved for the first time with estradiol valerate + progestin, , in opposition with prior catastrophic results with other formulations containing 17β-estradiol. A second combination containing estradiol + nomegestrol acetate (monophasic, 24 active days + 4 placebo days) is under study and seems also to yield promising results. Of course, in-depth study of metabolic and vascular effects of these new combinations is mandatory – and ongoing.

KEYWORDS : *Estradiol valerate - Dienogest - Hormonal contraception*

INTRODUCTION

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 Etats-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'utilisation inadéquate de méthodes éprouvées (1). Peut-on faire mieux en termes de tolérance et de réduction des risques ?

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 de l'éthinylestradiol (EE), notamment pour ses effets prothrombotiques, et sur le plan de l'impact métabolique adverse, surtout des progestatifs d'activité androgénique, comme le lévonorgestrel (LNG). Des réponses progressives à ces problèmes ont été apportées en réduisant la dose d'EE (de 50 à 15 mcg/j) et en recourant à des progestatifs de profil plus neutre (non androgénique, e.a.). 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.

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

Au cours des cinquante années qui se sont succédé depuis l'introduction de l'Enovid® Searle qui contenait 150 mcg de mestranol et 9,85 mg de

(1) Professeur Honoraire, CHU de Liège, (2) Service universitaire de Gynécologie Obstétrique CHR Citadelle, Liège, (3) Professeur, Chef de service, Service de Gynécologie Obstétrique, CHU-Notre Dame des Bruyères, Liège.

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, p.ex., 15 mcg d'éthinylestradiol / 60 mcg 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 du cycle suboptimal, ce qui diminue largement l'intérêt de ces combinaisons «microdosées» (2). De plus, l'utilisation de progestatifs métaboliquement plus neutres que les dérivés de la 19 NOR testostérone - 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'éthinylestradiol (EE) sur la coagulation, bien au contraire. En effet, ces combinaisons présentent alors un profil plus estrogénique, et donc plus à risque prothrombotique.

Depuis près de 30 ans, on a cherché à utiliser l'estradiol -17β (E2) 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 (3, 4).

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 selon un schéma évolutif (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 détaillées, tandis que la 2ème, dénommée Qlaira® (Bayer Schering Pharma), se trouve sur le marché belge depuis fin 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) (Qlaira®)

Valérate d'Estradiol

L'EE (Fig. 1) est desservi non seulement par sa puissance de liaison au récepteur ERα, mais surtout sa longueur de rétention intra-hépatique.

Celle-ci est due en partie à la présence d'un groupement éthinyl en position C-17 qui va contribuer à l'inhibition irréversible d'une fraction du cytochrome P 450 (CYP), et notamment le CYP 3A4, 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 (5).

Par comparaison, l'E2-17β «naturel» présente une puissance estrogénique moins marquée - du fait d'une biodisponibilité moindre - s'exerçant à la fois sur ERα et ERβ, avec une demi-vie plus courte, tandis que l'absence de fonction éthinyl en C-17 permet de ne pas perturber le CYP et la métabolisation e.a. stéroïdienne. La différence est importante, avec une action intra-hépatique nettement moindre que celle d'EE sur tous les

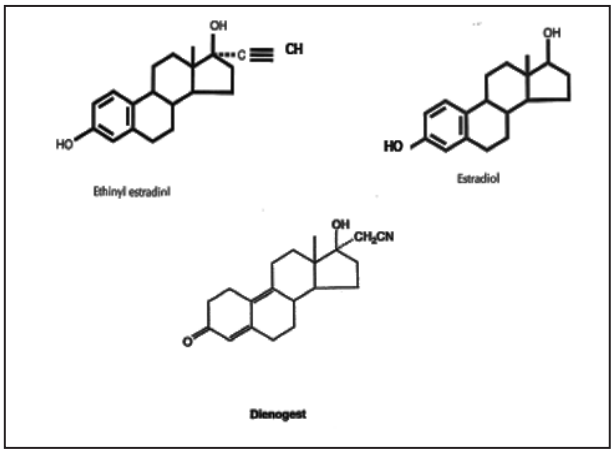

Figure 1. Structures chimiques de l'estradiol 17 bêta, de l'éthinyl estradiol et du diénogest : celui-ci est une 19 NOR testostérone présentant un groupement cyano-méthyle à la place de l'éthinyl en C-17.

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 micronisé correspondent à ± 5-10 mcg d'EE. Un mg de valérate d'E2 (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 la formulation de 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 (Fig. 1) d'un dérivé estrane de la 19 NOR testostérone, c'est-à-dire de la même famille progestative que la noréthistérone et le noréthynodrel (famille de «1ère génération»). Ces derniers sont caractérisés par une activité à la fois progestative et androgénique, un handicap en termes de tolérance clinique et métabolique. DNG est caractérisé par une double liaison en C9-C10 entraînant un accroissement de son activité progestative, et la présence en position 17α d'un groupement cyanométhyle (-CH2-CN) au lieu du groupement éthinyl. Ceci bouleverse les propriétés de DNG : il ne va plus, comme les autres 19 NOR testostérones, inhiber le CYP, ce qui va changer sa pharmacocinétique (5, 6). En effet, si la biodisponibilité de DNG lors de la prise orale est élevée (90-95%), sa demi-vie terminale est courte (e.a. sous l'action du CYP), de l'ordre de 11,6 hr. Malgré une concentration maximale élevée (Cmax env 80 ng/ml) lors de l'administration de E2V 2 mg + DNG 2 mg (7), 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 steady-state en 2-3 jours. La courte demi-vie plasmatique de DNG explique l'absence d'accumulation lors de l'administration répétée (8). Le manque de blocage du complexe enzymatique CYP à la fois par E2 et par DNG explique la métabolisation beaucoup plus rapide de ces stéroïdes que celle d'EE et des autres 19 NOR possédant un groupement éthinyl. Le corollaire - sans répercussion adverse - est que les doses à administrer en vue de la contraception pour E2V et DNG s'établissent à un niveau plus élevé que respectivement pour EE + Norethistérone (6).

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 base de l'affinité réceptorielle et de la transactivation génomique montre que DNG est un progestatif d'affinité moyenne pour le récepteur de la progestérone (comme les dérivés de la 17 acétoxyprogestérone), n'a aucune activité estrogénique et antiestrogénique, n'a pas d'activité androgénique mais au contraire antiandrogénique, et ne se lie ni au récepteur des glucocorticoïdes ni des minéralocorticoïdes (5, 6, 9).

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/cycle 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 dès lors 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 (10).

Le rapport inhibition ovulation/inhibition endométriale des concentrations de DNG est 4x plus élevé que pour les autres dérivés de la 19NOR testostérone et de la progestérone, sa puissance inhibitrice de l'endomètre étant comparable à celle des agonistes de la LHRH (10).

Cette action endométriale marquée, liée à une excellente biodisponibilité de DNG est probablement favorable au bon contrôle du cycle observé sous E2V + DNG (11).

Parmi les autres effets de DNG concourant à l'effet contraceptif, il faut noter son rôle inhibiteur de la 3β OH stéroïde-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. (12).

L'effet antiandrogène de 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% vis-à-vis de l'acétate de cyprotérone.

On peut résumer l'action antiandrogénique de DNG en rappelant non seulement l'inhibition réceptorielle de l'activité androgénique, mais également la faible liaison de DNG avec 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 (qui lie la testostérone libre circulante) et un effet inhibiteur de la sécrétion stéroïdienne - et donc également androgénique - du follicule ovarien.

Ainsi donc, DNG est une 19 NOR testostérone 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 antiestrogéniques, non gluco- ni minéralocorticoïdes, c'est-à-dire un profil susceptible d'entraîner une bonne tolérance dans le cadre d'une combinaison contraceptive (13).

Combinaison à dosage évolutif d'E2V et de DNG (Qlaira®)

Alors que la combinaison monophasique d'EE 30 mcg + DNG 2 mg (Valette® Bayer-Schering Pharma) est largement utilisée et a fait la preuve de sa bonne efficacité contraceptive, de son contrôle du cycle correct et de sa bonne tolérance (14), il a fallu de nombreux essais de combinaison entre E2V et DNG pour approcher une préparation contraceptive répondant aux critères de qualité attendus (11).

La composition de ce contraceptif hormonal combiné est reprise à la figure 2. Le «dosage évolutif» qui a été réalisé, montre une quantité initiale plus élevée de E2V (3 mg), qui va se réduire à 2, puis 1 mg (step-down).

La quantité plus élevée d'E2V seul au départ garantit une bonne prolifération endométriale soutenue ultérieurement par des doses dégressives. Par contre, DNG est administré de manière progressivement croissante de 2, puis 3 mg (step-up) 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 périmenstruelles 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 (15).

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 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 et de l'aspect des follicules, selon les critères classiques de Hoogland et Skouby a été évaluée (11). Le schéma évolutif décrit plus haut, caractérisée par 17 jours de DNG à 3 mg, s'est montré 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% inférieure à 10%. De fait, Qlaira® s'accompagne d'un taux d'ovulation de 3,13%, avec un intervalle de confiance (IC) 90% de 6%, ce qui est un résultat comparable et même légèrement supérieur à celui obtenu avec la combinaison classique EE 20 mcg + lévonorgestrel 100 mcg (Lowette®) (11, 16).

L'établissement de l'index de Pearl a été effectué à partir d'une étude ouverte multicentrique européenne portant sur 1.377 femmes âgées de 18 à 50 ans recevant la combinaison évolutive 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

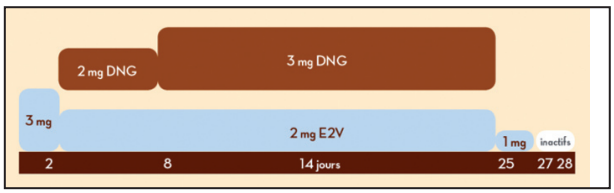

Figure 2. Composition du contraceptif combiné contenant E2V + DNG (*) (Qlaira®). (*) E2V = Valérate d'estradiol, DNG = Diénogest.
Prise continue commencée dès le premier jour d'un cycle (26 comprimés actifs + 2 placebos)

supérieure de l'IC 95% de 1,24 tandis que l'IP ajusté, correspondant à une «utilisation parfaite», est de 0,34 p.100 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 (16). En poolant cette étude (16) avec 2 autres études, Nelson et al (17) comptabilisent 2.266 femmes pour une exposition totale à E2V + DNG de 2.513 années-femmes. En calculant l'index de Pearl uniquement sur les patientes de 18 à 35 ans (les plus fertiles), au nombre de 1.687 (1.267 années-femmes d'exposition), ils observent un I.P. non ajusté (16 grossesses) de 1,27, tandis que l'I.P. ajusté (9 grossesses) présente une valeur de 0,72 avec une limite supérieure de l'IC 95% de 1,37. 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 cette combinaison E2V + DNG, une étude multicentrique prospective ouverte a contrôlé par biopsie en prétraitement et au 20ème 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 (18). Dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique en double insu, Ahrendt et al (19) ont comparé chez 798 femmes de 18 à 50 ans l'impact sur le cycle et sur la tolérance de la combinaison évolutive E2V + DNG (n=399) et du monophasique de 2ème génération EE 20 mcg + lévonorgestrel (LNG) 100 mcg pendant une période de 180 jours (soit 7 cycles), séparée en deux périodes de référence de 1-90j (PR1) et 91-180j (PR2). Le tableau I montre à la fois un nombre de jours et un nombre d'épisodes de spotting + saignement légèrement mais significativement plus faible, en faveur de E2V + DNG, tandis que sous cette préparation, l'absence de saignement de retrait («aménorrhée») touche environ 19% des femmes alors qu'il n'est que de 7,7% sous EE + LNG (Tableau I).

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 4,0j) que sous EE + LNG (médiane 5,0j) ($P < 0,05$). 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 (20): 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, prolongé ou trop fréquent, et dont l'exploration ne montrait pas de cause organique. Le groupe traité par E2V + DNG a montré une normalisation complète du saignement chez 29% des patientes, et une réponse partielle chez 41%, tandis que la réponse sous placebo était seule-

Tableau I. 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)

Jours de saignement + spotting	E2V + DNG	EE + LNG (*)	P
Période de référence 1 (j1-90)	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
Episodes (nb) de saignement + spotting			
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
Saignement de retrait (% femmes)			
Occurrence par cycle	77,7 – 83,2	89,5 ± 93,8	< 0,0001
Absence («Aménorrhée»)	~ 19	~7,7	

(*) E2V = Estradiol Valérate; DNG = Diénogest; EE = Ethinylestradiol; LNG = Lévonorgestrel
(**) Moyenne ± écart-type (Adapté de réf. 19)

ment de 2,7%. Une réduction très significative de la perte sanguine moyenne était enregistrée sous E2V + DNG, atteignant une décroissance de 88% par rapport aux valeurs de base contre 24% sous placebo (P < 0,00001). Une réaugmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la ferritine a également été enregistrée sous E2V + DNG. Cette efficacité dans la correction du saignement menstruel plaide également en faveur de la puissance d'action du DNG sur l'endomètre.

Sur le plan de la sécurité/tolérance (19), on a enregistré 338 événements adverses potentiellement liés à la prise de ces 2 COs, soit chez 10% des femmes sous E2V + DNG et 8,5% sous EE + LNG. Sous E2V + DNG, 3,5% ont présenté de la mastalgie, 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 nasopharyngites (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, ce qui cadre évidemment avec la rareté de l'incidence de ces pathologies.

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 (19).

INFORMATIONS INITIALES CONCERNANT L'IMPACT DE E2V + DNG SUR L'HÉMOSTASE ET LE MÉTABOLISME GLUCIDO-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 estroprogestative, mais demandent, 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, e.a. du fait d'un impact hépatique moindre que celui d'EE, l'étude des femmes postménopausées montre que l'impact de E2 administré par voie orale sur la coagulation n'est certainement pas nul et accroît le risque thromboembolique veineux (21).

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 subirent un bilan d'hémostase au départ et à l'issue du 3ème cycle (22). De manière similaire, dans le décours d'une étude randomisée ouverte, une trentaine de femmes reçurent E2V + DNG (n=30) pendant 7 cycles ou un triphasique EE + LNG pendant une période équivalente (n=28) (23). Dans les deux cas, on note un accroissement net des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (Prothrombine Fragments 1+2 et D-dimères) sous les COs contenant EE, et à peine ébauché sous E2 + DNG. De même, les variables procoagulantes sont plus élevées sous l'action des préparations contenant EE et notamment significativement plus élevées en ce qui concerne le fibrinogène et le facteur VII activé (respectivement p= 0,003 et p= 0,04). L'impact des deux types de COs reste très modéré sur les anticoagulants naturels (AT, PC et PS), mais de nouveau, le taux de Protéine S activée est significativement moins réduit sous E2V + DNG (p< 0,00001).

Sur le plan des lipides (23), la prise pendant 7 cycles de E2 + DNG permet à l'estradiol - non contré du fait du manque d'effet antiestrogène de 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 antiestrogénique de LNG modère l'effet hypertriglycéridémiant classique de l'EE. Il n'y a pas, 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.

Sur le plan du métabolisme glucidique (23), lors de la réalisation de tests de surcharge glucosée orale, en base et au 7ème cycle sous CO, l'accroissement de la riposte insulinique (surface sous la courbe concentration-temps) fut en moyenne de 5% sous E2V + DNG c'est-à-dire négligeable, mais de 29,2% sous EE + LNG. Cette différence importante n'est cependant pas significative du fait de la dispersion des valeurs enregistrées. Elle souligne néanmoins la neutralité métabolique du couple E2V + DNG par rapport à EE + LNG.

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 vs EE (23).

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

Nous pensons comme Mansour (24) 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 cependant 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 (et moins de 24h), 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 additionnellement un préservatif pendant 9 jours. Par ailleurs, au-delà de 24h d'oubli, et comme pour les autres contraceptions orales, le recours à une contraception d'urgence (lévonorgestrel, ulipristal acétate) pourrait également être évoqué.

Conclusions et indications spécifiques de cette nouvelle pilule combinée

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 (3). 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 combinée à dosage évolutif E2 + DNG en prise continue 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 périmenstruels (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 au schéma évolutif pour le contrôle des saignements menstruels et intracycliques fonctionnels excessifs (20).

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 retrait 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.

Bibliographie

1. Sitruk-Ware R.— Contraception : an international perspective. *Contraception*, 2006, **73**, 215-222.
2. 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**, 9-15.
3. Fruzzetti F, Bitzer J.— Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*, 2010, **81**, 8-15.
4. Kivinen S, Saure A.— Efficacy and tolerability of combined oral contraceptive containing 17beta-estradiol and desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1996, **1**, 183.
5. Kuhl H.— Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*, 1996, **51**, 188-215.
6. Kuhl H.— Pharmacology of estrogen and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 2005, **8**, 3-63.
7. Lu M, Uddin A, Foeh M, et al.— Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new four-phasic estradiol valerate and dienogest oral contraceptive. *Obstet Gynecol*, 2007, **109**, 61S.
8. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al.— Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009, **14**, 221-232.

9. Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, et al.— The preclinical and clinical profile of Dienogest. A short overview. *Drugs of Today*, 1999, 35, 3-12.

10. Römer T.— Endometrial effects of estradiol-dienogest combinations. *Gynaecology Forum*, 2009, **14**, 13-16.

11. Endrikat J, Parke S, Trummer D, 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.

12. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, 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.

13. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ.— Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol ?. *Gynecol Endocrinol*, 2010, **26**, 109-113.

14. Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al.— Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs of Today*, 1999, **35**, 53-68.

15. Spona J, Feichtinger W, Kindermann C, et al.— Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 micrograms levonorgestrel in combination with 20 micrograms ethinylestradiol. *Contraception*, 1996, **54**, 299-304.

16. Parke S, Wildt L, Palacios S, 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).

17. Nelson A, Sampson-Landers C, Parke S, et al.— Efficacy of estradiol valerate/dienogest OC : results of 3 large studies in North America and Europe Am Coll Obstet Gynecol 57th Annual Meeting May 2-6 , 2009, Chicago, IL, USA (Abstract-no number specified).

18. Parke S, Bitzer J, Machlitt A, et al.— Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, **15**, 129A.

19. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, 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.

20. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, 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**, 49-50 A.

21. Gomes P, Deitcher S.R.— Risk of venous thromboembolic disease with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy : a clinical review. *Arch Int Med*, 2004, **164**, 1965-1976.

22. Klipping C, Junge W, Mellinger U, 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**, 96-97A.

23. Parke S, Mellinger U, Serrani M, et al.— Metabolic effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest- Fourth Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. sept 26-29, 2010, Sydney, Australia (Abstract- no number specified).

24. Mansour D.— Qlaira® : a «natural» change of direction. J *Fam Plann Reprod Health Care*, 2009, **35**, 139-142.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Policliniques Universitaires L. Brull, 45, quai G. Kurth, 4020 Liège, Belgique.
Email : u.gaspard@chu.ulg.ac.be