

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Zoely<sup>®</sup>, une association monophasique d'estradiol et d'acétate de nomégestrol

A. PINTIAUX (1), U. GASPARD (2), M. NISOLLE (3)

**RESUME :** Une nouvelle association contraceptive orale appelée Zoely<sup>®</sup> vient d'être commercialisée en Belgique. Elle est composée d'un progestatif, l'acétate de nomégestrol assurant une grande fiabilité contraceptive par sa puissance anti-gonadotrope et sa longue demi-vie. Celui-ci est accompagné par de l'estradiol, et cette combinaison est donc dénuée d'éthinyl estradiol, molécule qui compose encore la majorité des associations contraceptives et principale responsable des effets indésirables thrombotiques de la pilule. Le schéma d'administration renforce l'efficacité contraceptive et contribue à la tolérance clinique excellente.

**MOTS-CLÉS :** Contraception - Estradiol - Acétate de nomégestrol - Progestatif

**ZOELY<sup>®</sup>, A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE, MONOPHASIC PILL CONTAINING ESTRADIOL AND NOMEGESTROL ACETATE**

**SUMMARY :** A new combined oral contraceptive called Zoely<sup>®</sup> has just been marketed in Belgium. It contains nomegestrol acetate, a progestin known for its high contraceptive reliability based on its antigonadotropic power and long half-life. This progestin is associated with estradiol and Zoely<sup>®</sup> is devoid of ethinyl estradiol, which is the usual component of the majority of combined oral contraceptives and is primarily responsible for thrombotic side effects of the pill. The composition and type of regimen of this new oral contraceptive contribute to its efficacy and excellent clinical tolerance.

**KEYWORDS :** COC - Contraception - Estradiol - Nomegestrol acetate - Progestin

### INTRODUCTION

Si la pilule contraceptive a été mise à disposition des femmes dans les années soixante, c'est dans le courant des années vingt que les recherches dans ce domaine ont apporté les premières découvertes significatives.

En 1954, les premières administrations de progestatif synthétique vont être réalisées. L'inhibition de l'ovulation est observée chez chacune des 50 patientes volontaires au cours du traitement. Les premiers extraits progestatifs administrés au cours de ces essais sont contaminés par de faibles quantités d'estrogènes mais qui sont suffisantes pour éviter les troubles du cycle. L'administration d'extraits progestatifs purifiés va faire apparaître des saignements irréguliers, imprévisibles qui sont peu confortables et qui constituent un frein à la commercialisation de la contraception hormonale. Un estrogène va donc être associé au progestatif afin d'obtenir un contrôle des saignements.

La première pilule commercialisée en 1960 est appelée Enovid<sup>®</sup>. Elle contient 9,58 mg de norethynodrel (le progestatif) et 150 µg de mestranol, puissant estrogène transformé rapidement en éthinyl estradiol qui participe toujours à la composition de la plupart des pilules actuellement sur le marché (1).

### DÉVELOPPEMENT DES PROGESTATIFS

Si les premiers progestatifs ont été extraits de plantes et dérivent de la progestérone, en 1951, il a été démontré que le retrait du Carbone 19 de l'éthisterone pour former la noréthindrone, ne modifiait pas son activité par voie orale, mais transformait son activité hormonale androgénique en une activité progestative. Les progestatifs issus de cette famille s'appellent les 19-nortestostérones. Ces molécules conservent des propriétés anaboliques et androgéniques, même si celles-ci sont atténuées.

Au cours de l'évolution de la contraception hormonale, les progestatifs ont été modifiés afin de produire des molécules de moins en moins androgéniques dans le but de limiter leurs effets cliniques indésirables (peau, pilosité, poids...), et les effets sur l'altération des lipides et sur la diminution de l'insulino-sensibilité, visant ainsi à obtenir des molécules de plus en plus neutres métaboliquement.

Un second groupe de progestatifs a été développé à partir de la progestérone en découvrant que l'acétylation du groupe 17-hydroxy de la 17-hydroxy-progestérone permettait d'obtenir un progestatif actif oralement. Un groupe méthyl en position 6 permet d'augmenter la puissance progestative en inhibant son métabolisme. Ainsi sont nés les progestatifs dits «pregnanes». L'acétate de médroxy-progestérone et l'acétate de cyprotérone qui ont un potentiel anti-gonadotrope, donc contraceptif, en font partie. De cette famille sont issus les «nor-pregnanes» après retrait du groupe méthyl en position 19.

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur honoraire de Gynécologie, CHU de Liège, (3) Professeur, Chef de Service, Université de Liège, Centre Hospitalier Universitaire, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

L'acétate de nomégestrol qui entre dans la composition de la nouvelle pilule Zoely® fait partie des nor-pregnanes. Ce progestatif, issu de la progestérone, ne possède pas les effets androgéniques de la famille des 19-nor-testostérones (2).

## ÉVOLUTION DES ESTROGÈNES

La première pilule contraceptive contient du mestranol qui est rapidement métabolisé en éthinyl estradiol. Jusqu'en 2009, aucune contraception combinée sur le marché ne contenait de l'estradiol. La grande majorité des préparations actuelles contiennent toujours de l'éthinyl estradiol. L'adjonction d'un groupe éthinyl en position 17 à l'estradiol permet d'obtenir une molécule beaucoup plus puissante que l'estradiol, avec une élimination plus lente. De ces caractéristiques, découleront des manifestations indésirables qui vont apparaître lors de la diffusion importante de la contraception hormonale combinée, dans les années septante (3,4).

A cette époque, sont observées les augmentations du risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. C'est à l'éthinyl estradiol que sont imputés, en majorité, ces effets délétères (3-5). Afin de les contrer, le dosage d'éthinyl estradiol va être réduit au cours du temps. Les premières contraceptions hormonales contenant de l'éthinyl estradiol étaient dosées à 100 µg. Aujourd'hui, la majorité des pilules contraceptives sur le marché en contiennent 15 à 35 µg (6). Les risques thrombotiques sont, par ailleurs, majorés par l'âge, le tabagisme, les facteurs génétiques thrombogènes.

Les premières contraceptions hormonales combinées à haute dose multipliaient le risque de thrombose veineuse par un facteur 6. Actuellement, les pilules de deuxième génération, c'est-à-dire contenant moins de 50 µg d'éthinyl estradiol, combiné à un progestatif androgénique, multiplient ce risque par deux. Les nouvelles générations de contraceptifs, contenant des progestatifs moins androgéniques, ayant moins de répercussions sur les lipides et sur la tolérance au glucose, semblent, par contre, (mais ceci est controversé) augmenter le risque de thrombose veineuse. Lidegaard et al (5) estiment que le risque relatif des contraceptifs oraux de troisième génération par rapport à ceux de deuxième génération est de 1,3 (IC 95% : 1,0 - 1,8 ; P<0,05). Dans l'étude MEGA, le risque thrombotique veineux des contraceptifs contenant le progestatif drospirénone est comparable

à celui des contraceptifs combinés de troisième génération (7).

L'évolution de la contraception hormonale combinée va se tourner vers la recherche de molécules estrogéniques moins puissantes et moins délétères en termes thrombotiques (6).

Il a fallu de nombreux essais avant de trouver les molécules et les schémas permettant un bon contrôle du cycle avec utilisation de l'estradiol (8). En 2009, la première contraception évitant le recours à l'éthinyl estradiol et contenant du valérate d'estradiol combiné à du diénogest en un schéma multiphasique est commercialisée (9).

En janvier 2012, la première pilule monophasique contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol est disponible. Le 17β-estradiol, dépourvu du groupe éthinyl, est métabolisé rapidement, sa biodisponibilité absolue est estimée à 5% alors que celle de l'éthinyl estradiol oral est estimée à 55% (10). L'impact sur la fonction hépatique sera beaucoup moins puissant que celui de l'éthinyl estradiol. Cette propriété induit ainsi moins de stimulation des facteurs de coagulation impliqués dans les phénomènes thrombotiques, moins de synthèse d'angiotensinogène, molécule impliquée dans l'élévation de la pression artérielle et moins d'altérations du profil lipidique impliquées dans l'athérogenèse (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie).

Les facteurs pro-coagulants, fragments 1 et 2 de la prothrombine, ont été comparés chez 45 patientes sous Zoely® et chez 45 patientes sous une pilule de deuxième génération, comparateur habituel en termes de risque thrombotique, contenant 20 µg d'éthinyl estradiol combiné à du lévonorgestrel. Il existe une modification significative, au bout de 3 mois d'utilisation, de ces paramètres biologiques lors de l'utilisation de la pilule de deuxième génération alors qu'il n'y a pas d'augmentation observée sous Zoely®. Dans cette même étude, la résistance à la protéine C activée a été évaluée. Une augmentation significativement plus importante sous la pilule de deuxième génération est observée par rapport à la nouvelle combinaison d'estradiol et d'acétate de nomégestrol. Le taux d'antithrombine, anticoagulant naturel toujours évalué au cours de la même étude, montre une réduction significative sous la pilule de deuxième génération par rapport à Zoely®. En ce qui concerne les D-dimères, marqueurs de la fibrinolyse, ils sont augmentés de façon significative chez les utilisatrices de la pilule de deuxième génération alors qu'ils sont diminués sous Zoely® (11).

Sous une pilule de seconde génération contenant 150 µg de lévonorgestrel associée à 30 µg d'éthinyl estradiol, administrée à une cinquantaine de patientes, une réduction significative du HDL-cholestérol est observée combinée à une augmentation du LDL-cholestérol. Un accroissement du taux de triglycérides est également observé sous pilule de deuxième génération à 30 µg par rapport aux valeurs de base avant traitement. Sous la combinaison estradiol/acétate de nomégestrol, les variations des lipides sont négligeables.

En ce qui concerne la tolérance au glucose, il apparaît une augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de glucose sous pilule de deuxième génération comparée à l'association estradiol/acétate de nomégestrol ( $p=0,002$ ). L'aire sous la courbe pour l'insuline est également accrue pour la pilule de deuxième génération ( $p<0,001$ ) (12).

L'impact sur la pression artérielle a également été évalué chez un peu plus de 3.000 femmes soumises à la combinaison estradiol/acétate de nomégestrol. Aucune modification n'a été observée.

## L'ACÉTATE DE NOMÉGESTROL

L'acétate de nomégestrol est un dérivé de la progestérone et appartient à la famille des 19-nor-pregnanes. Il présente une demi-vie particulièrement longue estimée à 46 heures. A titre de comparaison, l'acétate de cyprotérone a une demi-vie de 42 heures, celle de la drospirénone est estimée à 40 heures, celle du lévonorgestrel, à 24 heures, celle du gestodène, à 20 heures et celle de la nor-éthistérone, à 5 heures.

L'acétate de nomégestrol apparaît comme une molécule dénuée d'effets estrogéniques, androgéniques, glucocorticoïdes et antiménostraux. Par contre, elle est anti-estrogénique et présente un pouvoir anti-androgénique léger (2).

La puissance endométriale de l'acétate de nomégestrol, quantifiée par l'index de Mc Phail (pouvoir de transformation en endomètre sécrétoire chez des lapines castrées pré-traitées par un estrogène), est plus importante que celle de la progestérone et se rapproche de celle du lévonorgestrel. Le pouvoir anti-androgénique quantifié par la diminution du poids de la prostate de rat est évalué à 20 sur une échelle où l'acétate de cyprotérone représente la valeur 100 et la drospirénone, une valeur de 35 (13).

C'est le progestatif qui permet, en majeure partie, l'inhibition de l'ovulation qui est observée

lors de l'utilisation de la contraception hormonale orale combinée. L'inhibition de l'ovulation est observée à partir 1,25 mg de nomégestrol pris quotidiennement. Aucun pic de FSH ni de LH n'est décelé à ce dosage au cours du cycle. Les taux de progestérone restent bien freinés tout au cours de l'administration de l'acétate de nomégestrol à partir de 1,25 mg par jour. Par contre, le taux d'estradiol n'est pas parfaitement freiné sous la dose de 1,25 mg, dosage permettant une croissance folliculaire résiduelle, et entraînant une synthèse d'estradiol. La dose de 2,5 mg par jour a donc été choisie pour obtenir une suppression optimale de l'ovulation, mais également pour contrôler au mieux le développement folliculaire en inhibant la FSH (14, 15).

## LA NOUVELLE ASSOCIATION HORMONALE

Celle-ci contient 1,5 mg d'estradiol micronisé associé à 2,5 mg d'acétate de nomégestrol selon un schéma monophasique 24/4 (c'est-à-dire 24 pilules actives suivies de 4 pilules placebo, permettant ainsi une prise continue). A ce sujet, il est intéressant de noter que le traitement de patientes par acétate de nomégestrol et estradiol au cours d'un schéma monophasique classique 21/7 (c'est-à-dire 21 jours de traitement actif suivis de 7 jours d'arrêt) a permis de montrer des différences en termes d'inhibition de l'ovulation (16).

La comparaison entre ce schéma 21/7 et un schéma 24/4 a été réalisée afin d'évaluer l'évolution des gonadotrophines et des stéroïdes, mais également l'évolution folliculaire sous ces 2 schémas respectifs (15, 17). Il a été montré au cours du schéma 24/4 une diminution significative du diamètre du plus grand follicule par rapport au schéma 21/7. La concentration en FSH est également significativement plus basse dans le groupe traité 24 jours par cycle. Le schéma 24/4 permet d'augmenter l'efficacité contraceptive et, de plus, il est constaté que ce schéma permet de réduire la durée du saignement menstruel d'un jour par rapport au schéma 21/7 (17). En résumé, ce schéma contraceptif 24/4 permet d'optimiser l'inhibition de l'ovulation, et de rendre l'utilisation de cette pilule plus confortable en minimisant les saignements. Il évite, par une courte pause mensuelle, la reprise de la croissance folliculaire et la sécrétion d'estradiol observée lors du schéma 21/7. Il contribue ainsi à réduire toute une série de symptômes péri-menstruels souvent mal tolérés comme le gonflement abdominal, les mastodynies, les altérations de l'humeur et les douleurs pelviennes (18).

L'intérêt d'utiliser un schéma monophasique 24/4 repose aussi sur la simplicité d'utilisation (qui est donc continue) et sur la stabilité hormonale. Dans une grande revue systématique, l'utilisation d'une pilule multiphasique ne présente pas d'intérêt suffisamment démontré par rapport à une pilule monophasique. Selon les recommandations de la Fédération Internationale de Planning Familial, il est conseillé d'éviter la contraception par une pilule multiphasique, réservant celle-ci aux mauvais contrôles du cycle (19).

La sécurité contraceptive de ce nouvel estroprogestatif a été notamment évaluée au cours de l'étude SAMBA, réalisée en Europe, en Asie et en Australie chez 2.226 femmes. Cette étude a notamment comparé l'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle. Ces femmes ont été exposées pendant 13 cycles à un schéma monophasique 24/4 contenant 1,5 mg d'estradiol micronisé associé à 2,5 mg d'acétate de nomégestrol et, comme comparateur, à la combinaison monophasique 21/7 contenant de l'éthinyl estradiol 30 µg associé à 3 mg de drospirénone (Yasmin®). Notons que lors de ces études, la combinaison 24/4 du comparateur (Yaz®) n'existait pas encore. En se basant sur les données de SAMBA, qui ont permis dès à présent à Zoely® d'obtenir l'agrément de l'EMA (European Medicines Agency), l'efficacité contraceptive en utilisation typique présente un Index de Pearl de 0,38 (intervalle de confiance 95% : 0,10-0,97), soit une excellente valeur. Elle est au moins comparable à celle du comparateur utilisé (Yasmin®) (16).

Le saignement de retrait («menstruation») était plus court et moins volumineux chez les utilisatrices d'estradiol + acétate de nomégestrol, tandis que les saignements et spotting intracycliques étaient semblables à ceux obtenus avec le comparateur – et par ailleurs de fréquence faible dans les 2 cas (16). Cependant, sous Zoely®, le saignement de privation était absent à plus de deux reprises par an dans 27% des cas, ce qui semble typique des associations estradiol + progestatif et a déjà été observé sous Qlaira® (9). Bien entendu, cette possible «aménorrhée» doit absolument être signalée lors de la prescription, afin d'éviter une inquiétude bien compréhensible chez les utilisatrices !

Comme toute pilule contraceptive exerçant un effet anti-gonadotrope avec freination de la LH et réduction du taux d'androgènes, l'association estradiol et acétate de nomégestrol permet une amélioration de l'acné chez 50% des femmes. L'amélioration de l'acné sous pilule est encore supérieure lorsque la combinaison contraceptive

utilise un progestatif anti-androgénique, comme la drospirénone (16).

## EN CONCLUSION

Nous disposons d'une nouvelle association contraceptive hautement efficace, permettant le remplacement de l'éthinyl estradiol par de l'estradiol. Cette nouvelle combinaison contraceptive est disponible depuis janvier 2012 en Belgique. Elle associe l'estradiol à un progestatif puissant, l'acétate de nomégestrol, qui assure non seulement l'efficacité contraceptive, mais aussi un excellent contrôle du cycle en raison de ses propriétés particulières. Cette pilule monophasique est administrée selon un schéma de 24/4 (24 comprimés actifs et 4 comprimés de placebo constituant un cycle de 28 jours) qui renforce l'efficacité contraceptive, la facilité d'utilisation et permet d'observer une tolérance clinique optimale.

Si de nombreux marqueurs biologiques sont des indicateurs d'une sécurité améliorée, cette nouvelle association hormonale n'échappe pas aux précautions d'usage et aux contre-indications habituelles de la pilule estro-progestative. Le rapport bénéfice/risque exact de cette pilule doit être évalué, non seulement en termes de paramètres biologiques, mais également en termes d'événements cliniques indésirables. La surveillance au long cours est donc indispensable.

La pilule contraceptive est un médicament qui ne se soustrait pas, malgré les améliorations apportées depuis sa conception initiale, à une prescription prudente évaluant les risques et les bénéfices après un examen clinique et un historique détaillé des antécédents familiaux et personnels de chaque patiente en demande de contraception.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Speroff L, Fritz MA.— *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
- 2 Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al.— Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2008, **61**, 171-180.
- 3 Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, et al.— Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Brit Med J*, 1970, **2**, 203-209.
- 4 Bottiger LE, Boman G, Eklund G, et al.— Oral contraceptives and thromboembolic disease : effects of lowering oestrogen content. *Lancet*, 1980, **1**, 1097-1101.
- 5 Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S.— Oral contraceptives and venous thromboembolism : a five-year national case-control study. *Contraception*, 2002, **65**, 187-196.

- 6 Burkman R, Bell C, Serfaty D.— The evolution of combined oral contraception : improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, 2011, **84**, 19-34.
- 7 van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al.— The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009, **339**, b2921.
- 8 Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, et al.— Approaches to the replacement of ethinylestradiol by natural 17beta-estradiol in combined oral contraceptives. Experimental and toxicologic pathology. *J Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 1998, **50**, 458-464.
- 9 Gaspard U, Pintiaux A, Kridelka F.— Medication of the month. A new combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest (Qlaira). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 706-713.
- 10 Fotherby K.— Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception*, 1996, **54**, 59-69.
- 11 Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, et al.— Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*, 2011, **105**, 560-567.
- 12 Agren UM, Anttila M, Maenpaa-Liukko K, et al.— Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *J Eur Soc Contraception*, 2011, **16**, 444-457.
- 13 Lello S.— Nomegestrol acetate : pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*, 2010, **70**, 541-559.
- 14 Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, et al.— Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Brit J Obstetr Gynaecol*, 1987, **94**, 1199-1204.
- 15 Chabbert-Buffet N, Chassard D, Ochsenbein E, et al.— Inhibition of ovulation by NOMAC/E2, a novel monophasic oral contraceptive combining nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol : a double-blind, randomised, dose-finding pilot study. *J Eur Soc Contraception*, 2011, **16**, 76-84.
- 16 Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al.— Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *J Eur Soc Contraception*, 2011, **16**, 430-443.
- 17 Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, et al.— Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17beta-estradiol (NOMAC/E2) : a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*, 2011, **26**, 1338-1347.
- 18 Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al.— Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*, 2000, **95**, 261-266.
- 19 Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, et al.— Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, **11**, CD003553

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Pintiaux, Service de Gynécologie et Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.  
Email : axelle.pintiaux@gmail.com