

ESTROGÈNES, PROGESTATIFS ET ESTROPROGESTATIFS

Les deux principales hormones femelles sont l'estradiol et la progestérone. Leur sécrétion varie en fonction de l'âge : elle augmente à la puberté et diminue à la ménopause et présente durant la période d'activité génitale des variations cycliques de 28 jours.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol, de progestérone, de testostérone et de FSH et LH varient au cours du cycle menstruel.

ESTROGÈNES

Les trois principaux estrogènes, l'estradiol, l'estriol et l'estrone, sont des dérivés du noyau estrane comportant un cycle aromatique. Ils sont sécrétés essentiellement par les ovaires sous l'effet de la LH.

La structure estrane n'est pas indispensable à l'activité estrogénique car diverses substances ne comportant qu'un noyau phénolique, des dérivés flavone, des pesticides (le DDT ou dichlorodiphényltrichloroéthane) par exemple, peuvent avoir une activité estrogénique, en général après métabolisation.

MÉTABOLISME

BIOSYNTÈSE

La biosynthèse des estrogènes s'effectue surtout dans les ovaires mais d'autres organes, tels que le testicule, le tissu adipeux, l'hypothalamus, le cerveau, peuvent aussi les synthétiser.

Les estrogènes, comme tous les stéroïdes, dérivent du cholestérol et de la prégnénolone qui sont transformés en androstènedione et testostérone, précurseurs directs des estrogènes. La principale réaction enzymatique est la transformation de la testostérone et de l'androstènedione en estradiol et estrone sous l'influence d'une aromatase constituée d'un cytochrome P-450 et d'une cytochrome réductase utilisant le NADPH comme réducteur. Cette enzyme est présente dans l'ovaire mais aussi dans le foie, les muscles, les follicules adipeux et certains tissus tumoraux comme les carcinomes mammaires.

Durant la grossesse, de grandes quantités d'estrogènes sont synthétisées par le placenta et excrétées dans l'urine.

Les estrogènes sont présents également chez l'homme; ils sont sécrétés d'une manière physiologique par le testicule et la glande corticosurrénale et éventuellement formés dans les tissus adipeux.

L'ovaire comporte un certain nombre de follicules dits primordiaux. A partir de la puberté, sous l'influence de la FSH et de la LH, environ une vingtaine de ces follicules entrent chaque mois en développement, mais seulement un d'entre eux complète sa maturation jusqu'à l'expulsion de l'ovule. Après expulsion de l'ovule, le follicule se transforme en corps jaune qui sécrète de la progestérone pour préparer l'utérus à la nidation. En absence de fécondation, le corps jaune régresse.

DISTRIBUTION

– Dans le sang :

Chez la femme, la concentration d'estrogènes varie au cours du cycle menstruel avec un pic préovulatoire élevé et un pic postovulatoire plus faible. Dans le sang, les estrogènes de même que la testostérone sont liés à une globuline spécifique et à l'albumine.

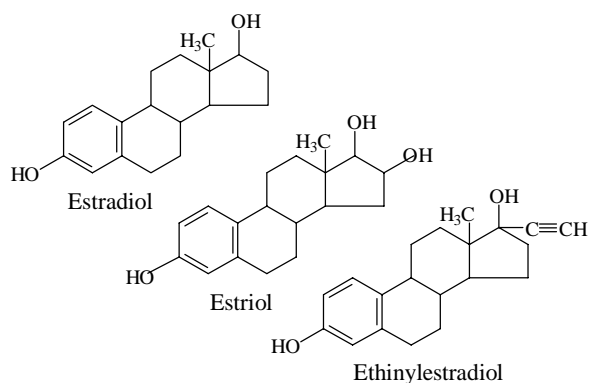
La sécrétion d'estrogènes augmente à la puberté et chute considérablement à la ménopause.

– Dans les tissus :

La forme non liée pénètre passivement dans les cellules puis dans le noyau où elle se fixe à un récepteur protéique lié au DNA. Ce récepteur est présent essentiellement dans les organes cibles : hypothalamus, hypophyse, sein, appareil génital.

CATABOLISME

Le catabolisme des estrogènes naturels s'effectue essentiellement dans le foie avec élimination des métabolites dans la bile; les estrogènes conjugués sous forme de sulfate s'éliminent principalement dans l'urine.



L'éthinylestradiol est un estrogène de synthèse actif par

voie orale, très utilisé parce qu'il est peu métabolisé au niveau hépatique et qu'il a une très longue demi-vie plasmatique.

EFFETS

Les effets des estrogènes résultent de leur interaction avec des récepteurs nucléaires qui agissent par l'intermédiaire des éléments de réponses estrogéniques, conduisant à des modifications de la transcription de certains gènes et à la synthèse des protéines correspondantes. Ces récepteurs sont présents surtout au niveau des organes sexuels féminins mais aussi au niveau d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et l'os.

Outre leurs effets génomiques, les estrogènes, l'estradiol en particulier, ont des effets rapides non génomiques comme la vasodilatation qui s'explique par activation directe des canaux potassiques de la membrane plasmique conduisant à une sortie de potassium et à une relaxation de la fibre lisse vasculaire. Une augmentation de la libération de NO par l'estradiol est également possible.

On peut distinguer deux types d'effets, les effets sexuels et les effets métaboliques.

ACTION SEXUELLE

1) Dans la différenciation sexuelle du fœtus : les estrogènes ne jouent pas un rôle physiologique déterminant dans la différenciation du sexe dans le sens féminin. En absence d'ovaires, le fœtus prend un phénotype femelle.

La prescription d'estrogènes à la femme enceinte est contre-indiquée, surtout au premier trimestre de la grossesse. Un estrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol, a provoqué, chez les filles nées de mères traitées par lui, des cancers du vagin et du col apparaissant à l'âge adulte.

2) À la puberté : les estrogènes interviennent dans le développement des caractères sexuels primaires et secondaires (utérus, trompe, vagin, glande mammaire, seins) et modifient la morphologie générale avec répartition gynoïde du tissu adipeux et amincissement du derme. Sous l'influence des estrogènes, les petites lèvres se développent et se pigmentent. Lors de la puberté, les estrogènes accélèrent la croissance, leur effet sur la croissance étant probablement potentialisé par les androgènes.

3) À l'état adulte, les estrogènes agissent essentiellement sur l'appareil génital.

Ils empêchent l'involution des caractères sexuels : après une ovariectomie bilatérale, l'atrophie de l'utérus, du vagin et des trompes est prévenue par l'administration d'estrogènes qui tend à rétablir l'intégrité des organes sexuels et leur redonne un aspect normal.

– Sur l'utérus : ils entraînent une multiplication cellulaire intense (mitoses) de l'endomètre dont l'épais-

seur augmente, ainsi qu'une prolifération des cellules du myomètre avec augmentation de leur contractilité.

L'administration d'estrogènes suivie de leur arrêt peut déclencher une menstruation dite « saignement de privation ». Il semble que l'imprégnation hormonale, notamment estrogénique, inhibe l'expression de métalloprotéases, enzymes à zinc, dont une collagénase susceptible d'éliminer la muqueuse utérine. Lorsque l'imprégnation hormonale chute, la collagénase s'exprime et provoque la menstruation.

- Sur le col utérin : ils entraînent la sécrétion d'une glaire cervicale abondante et filante qui est favorable à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus.
- Sur le vagin : ils maintiennent la trophicité de la muqueuse et son hydratation tandis que les cellules superficielles deviennent éosinophiles et desquament. La réduction des estrogènes après la ménopause entraîne l'atrophie de la muqueuse et son hypovascularisation. L'estradiol agirait préférentiellement sur le vagin. Les modifications vaginales sont mesurées chez la rate par le test de la kératinisation ou test Allen et Doisy.
- Sur l'hypophyse : l'estradiol freine la libération de gonadoreline (GnRH) et de FSH et participent à la régulation du cycle hormonal de la femme. Cependant au milieu du cycle, l'estradiol, par effet de rétrocontrôle positif, favorise la sécrétion de LH par l'hypophyse. À la ménopause, lors de la diminution de la sécrétion ovarienne, il y a généralement une hyperstimulation hypophysaire.

Remarque

Une autre hormone, l'inhibine, qui est une glycoprotéine sécrétée par les ovaires, le placenta et le testicule, diminue aussi la sécrétion de FSH et, à un moindre degré, de LH.

EFFETS MÉTABOLIQUES

- 1) Les estrogènes ont une activité anabolisante protéique qui demeure beaucoup plus faible que celle des androgènes, mais qui n'est cependant pas négligeable. L'association d'estrogènes avec de très faibles doses d'androgènes favoriserait la croissance.
- 2) Ils s'opposent à l'ostéoporose et c'est une des raisons de leur prescription après la ménopause.
- 3) Ils réduisent la fréquence des accidents cardiovasculaires, coronaropathies et infarctus du myocarde, chez la femme avant la ménopause. Cet effet bénéfique s'expliquerait par une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des HDL mais aussi par une vasodilatation, notamment par ouverture des canaux potassiques. Ils s'opposeraient aux phénomènes de resténose que l'on observe après angioplastie coronaire.
- 4) Ils modifient la concentration sérique de certains facteurs de la coagulation : ils diminuent celle du fibrinogène, facteur procoagulant, mais aussi celle de l'anti-

thrombine et de la protéine S, facteurs anticoagulants.

Par ailleurs, un déficit en estrogènes pourrait augmenter le risque de maladie d'Alzheimer.

UTILISATION

INDICATIONS

Les estrogènes, en particulier l'estradiol, sont utilisés pour traiter les déficiences (absence ou insuffisance) de sécrétion ovarienne à l'adolescence ou à l'âge adulte et après la ménopause. L'estradiol existe sous formes orales, transcutanées à application quotidienne ou hebdomadaire et injectables.

Après la ménopause, l'estradiol est prescrit pour tenter de réduire la progression de l'ostéoporose et les accidents cardiovasculaires et pour maintenir une trophicité vaginale normale.

Estradiol	PROGYNOVA*	Cp
	ESTROFEM*	Cp
	PROVAMES*	Cp
	OROMONE*	Cp
	ESTRADERM TTS*	D. transdermique
	MENOREST*	D. transdermique
	OESCLIM*	D. transdermique
	DERMESTRIL*	D. transdermique
	SYSTEM*	D. transdermique
	CLIMARA*	D. transdermique
	FEMSEPT*	D. transdermique
	OESTRODOSE*	Gel (cutané)
	OESTROGEL*	Gel (cutané)
	ESTREVA*	Gel (cutané)
	DÉLIDOSE*	Gel (cutané)
	OESTRADIOL-RETARD*	Inj
	BENZO-GYNESTRYL*	Inj

Comme les estrogènes utilisés seuls entraînent une hyperplasie endométriale et une augmentation du risque de cancer de l'utérus, on leur associe pratiquement toujours, au moins pendant une partie du cycle menstruel, un progestatif, par exemple la médroxyprogestérone.

Des estrogènes sulfoconjugués d'origine équine sont utilisés par voie buccale dans le traitement des carences estrogéniques, surtout celles de la ménopause. La spécialité PRÉMARIN* contient une dizaine d'estrogènes biologiquement actifs.

Estrogènes sulfoconjugués	PRÉMARIN*	Cp
	PRÉMARIN 25 MG*	Inj

A posologie élevée et par voie parentérale, le PRÉMARIN 25 mg* est le médicament qui s'est révélé efficace dans une indication particulière : les métrorragies et les métrorragies incoercibles d'origine fonctionnelle qu'il arrête le plus souvent.

L'éthinylestradiol peut être utilisé pour traiter une déficience estrogénique, mais il est surtout l'estrogène de syn-

thèse associé aux progestatifs dans la plupart des contraceptifs oraux. Sa demi-vie d'élimination est longue, de l'ordre de 15 à 25 jours. Il peut être utilisé dans le blocage de la lactation, mais en France on préfère habituellement, dans cette indication, la bromocriptine.

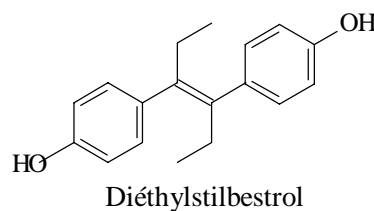
Ethinylestradiol	ETHINYL ESTRADIOL*	Cp
------------------	--------------------	----

L'estriol, l'hydroxyestronne et le promestriène ont un pouvoir estrogénique plus faible que celui de l'estradiol mais une spécificité d'action vaginale prédominante, en particulier lorsqu'ils sont appliqués localement. Ils sont utilisés pour leur effet trophique vaginal.

Estriol	PHYSIOGINE*	Cp, Ovules, Crème vaginale
Promestriène	COLPOTROPHINE*	Capsule vaginale, Crème vaginale

Certains estrogènes de synthèse, comme le diéthylstilbestrol et le fofestrol, sont utilisés uniquement dans le traitement du cancer de la prostate avec ou sans métastases.

Diéthylstilbestrol	DISTILBÈNE*	Cp
--------------------	-------------	----



Le fofestrol est une molécule de diéthylstilbestrol bi-estérifiée par l'acide phosphorique qui, au niveau de la prostate, est hydrolysé par les phosphatases acides en dérivé actif comportant deux groupes OH libres.

Fofestrol	ST 52*	Cp, Inj
-----------	--------	---------

EFFETS INDÉSIRABLES

Les estrogènes peuvent donner des troubles généraux : céphalées, tension mammaire, irritabilité, saignements intermenstruels etc.

L'administration d'un estrogène est considérée comme susceptible d'augmenter la fréquence des accidents thrombotiques, surtout lorsque les personnes traitées présentent des facteurs prédisposants (hyperlipidémie, tabac...), ce qui a conduit à établir pour chacun d'eux une longue liste de précautions d'emploi. On admet cependant que les estrogènes endogènes, avant la ménopause, protègent la femme contre les accidents cardiovasculaires. Cette discordance peut s'expliquer par des différences selon l'estrogène utilisé, selon sa posologie et selon sa voie d'administration :

- l'estradiol, estrogène naturel, serait, aux doses utilisées, bien toléré, voire protecteur, alors que l'éthinylestradiol, estrogène de synthèse, utilisé en association con-

traceptive, aurait, surtout à dose élevée, 50 µg/jour, un effet néfaste.

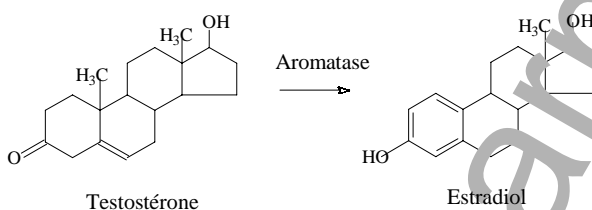
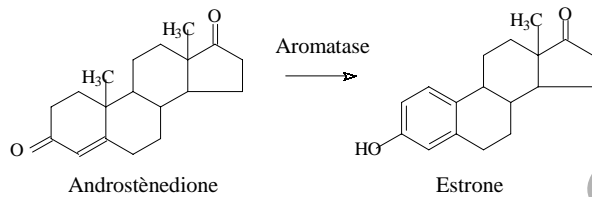
- la voie d'administration jouerait un rôle : la prise d'un estrogène par voie buccale entraîne, lors de son premier passage hépatique, une forte stimulation de la synthèse d'angiotensinogène, de facteurs procoagulants, de lipides à effet athérogène. La prise d'estrogène, en particulier d'estradiol, par voie transdermique qui évite le premier passage hépatique, serait dépourvue de cet inconvénient.

ANTI-ESTROGÈNES

Il y a deux possibilités pour réduire les effets des estrogènes: réduire leur production ou les empêcher d'agir.

INHIBITION DE LA BIOSYNTÈSE DES ESTROGÈNES

L'inhibition de l'aromatase, enzyme spécifique de la synthèse des estrogènes, constitue la meilleure solution.



– Aminoglutéthimide

L'aminoglutéthimide, initialement développé comme anticonvulsivant, a été longtemps le seul inhibiteur de l'aromatase à être commercialisé. Mais son effet n'est pas spécifique car il inhibe également la synthèse d'autres stéroïdes, notamment la transformation du cholestérol en prégnénolone, ainsi que certaines hydroxylations. Lorsqu'on utilise l'aminoglutéthimide comme inhibiteur de l'aromatase, il inhibe également la synthèse de cortisol dont la déficience doit être compensée par l'administration d'un glucocorticoïde.

Aminoglutéthimide	ORIMÉTÈNE*	Cp
-------------------	------------	----

– Formestane

Le formestane ou 4-hydroxy-androstènedione est un inhibiteur spécifique de type stéroïdien de l'aromatase. Il est destiné au traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée, après échec ou into-

Il semble donc que l'augmentation du risque d'accidents thrombo-emboliques soit surtout liée à la prise par voie buccale d'un estrogène de synthèse à dose élevée (l'éthynylestradiol utilisé au long cours chez la femme et le diéthylstilbestrol utilisé dans le traitement du cancer de la prostate).

Les estrogènes, et plus particulièrement les estrogènes artificiels, ne doivent pas être administrés à la femme enceinte (Voir "Grossesse", page 22.).

lérance au tamoxifène. Parmi ses effets indésirables, on peut noter des troubles cutanés, éruption, prurit, et une somnolence.

Formestane	LENTARON*	Inj
------------	-----------	-----

– Létrozole

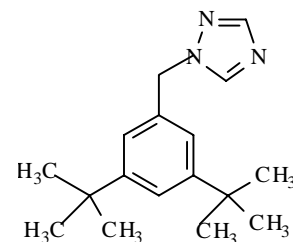
Le létrozole, produit non stéroïdien, est un inhibiteur spécifique de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme en se fixant à sa partie hémiminique. Il abaisse la concentration des estrogènes plasmatiques et intratumoraux. Il est prescrit dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé.

Létrozole	FÉMARA*	Cp
-----------	---------	----

– Anastrozole

L'anastrozole est aussi un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il est actif à la posologie de 1 mg/jour et semble bien toléré.

Anastrozole	ARIMIDEX*	Cp 1 mg
-------------	-----------	---------



Anastrozole

L'exémestane est un inhibiteur de l'aromatase non commercialisé pour le moment

Les inhibiteurs actuels de l'aromatase sont utilisés chez les femmes ménopausées ou ovariectomisées pour supprimer la production d'estrogènes restante qui est surtout extra-ovarienne (tissu adipeux, foie, peau, muscle, tissu tumoral). En cas d'ovaires fonctionnels, l'inhibition de l'aromatase, fait chuter les estrogènes, supprime le rétrocontrôle hypophysaire et provoque une libération accrue

de FSH et LH qui stimulent l'ovaire.

INHIBITION DES RÉCEPTEURS ESTROGÉNIQUES

Les conséquences de l'inhibition des récepteurs estrogéniques diffèrent et peuvent être opposées selon qu'il s'agit de récepteurs hypothalamo-hypophysaires ou périphériques. Les deux inhibiteurs qui ont été les plus utilisés sont le clomifène et le tamoxifène, de structure chimique voisine, qui, outre leurs effets antagonistes des estrogènes, ont, au niveau de certains organes cibles, des effets agonistes.

ACTION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

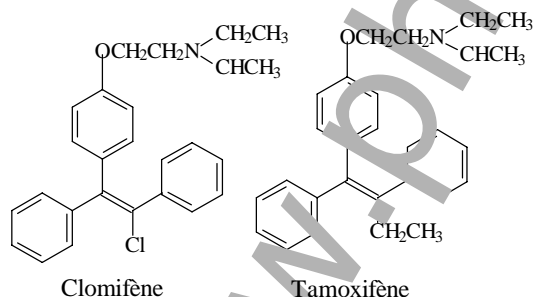
– Clomifène

Le clomifène est un racémique, composé d'isomères *cis* et *trans*, ayant des effets estrogéniques et anti-estrogéniques. Son principal effet est d'inhiber le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire assuré par l'estradiol. Son administration pendant quelques jours provoque une décharge de FSH, puis de LH, susceptible de déclencher une ovulation. Le clomifène est donc utilisé dans le traitement des stérilités par anovulation.

Clomifène	CLOMID* PERGOTIME*	Cp Cp
-----------	-----------------------	----------

Avant de prescrire un traitement par clomifène, il faut évidemment vérifier que la femme n'est pas enceinte, qu'elle ne présente pas une ovarite polykystique, cas où il faudrait réduire la posologie. Il faut également l'informer qu'en cas de réussite, une grossesse multiple est possible.

Lors de traitement par clomifène, divers troubles de la vue mal expliqués (vision trouble, taches, phosphènes) sont possibles.



ACTION PÉRIPHÉRIQUE

– Tamoxifène

Le tamoxifène – sans doute par l'intermédiaire de son métabolite, l'hydroxytamoxifène, qui a une très grande affinité pour le récepteur aux estrogènes – a un effet anti-estrogénique au niveau de certains organes, en particulier le sein, et un effet estrogénique au niveau de l'endomètre et de l'os, sans doute par l'intermédiaire

d'autre métabolites. Il est utilisé dans le traitement des cancers du sein estrogénodépendants. Il réduit la récurrence de ces cancers, l'apparition de cancers contralatéraux et la mortalité qui en découle. Cependant il faut signaler la possibilité d'émergence de phénotypes tumoraux résistants au tamoxifène ou même stimulés par lui.

Avant tout traitement par le tamoxifène, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse et savoir qu'il a une longue demi-vie, environ 7 jours.

Tamoxifène	NOLVADEX*	Cp
------------	-----------	----

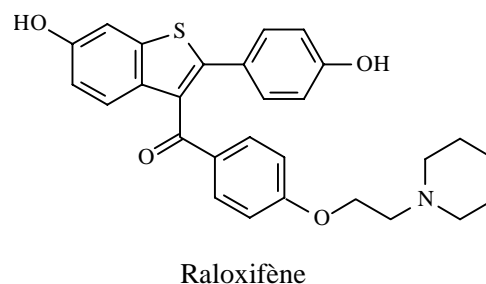
La prescription de tamoxifène sur une longue période a été proposée pour prévenir chez les personnes à risque le cancer du sein dont les estrogènes favorisent l'apparition en induisant la synthèse de facteurs de croissance. Une certaine réticence à le prescrire dans cette indication existe, dans la mesure où il a été suspecté d'augmenter le risque de cancer de l'utérus. Si on le prescrit, une surveillance gynécologique particulièrement attentive est nécessaire.

Parmi ses effets indésirables possibles, on peut citer l'aménorrhée, les troubles digestifs, des thrombopénies et des troubles visuels mal expliqués, comme ceux que l'on observe avec le clomifène.

– Raloxifène

Le raloxifène dont la structure chimique s'écarte de celle du tamoxifène, possède un effet anti-estrogénique au niveau du sein et de l'endomètre et un effet estrogénique au niveau de l'os. Le raloxifène réduit la perte osseuse et est proposé dans la prévention de l'ostéoporose après la ménopause et pourrait peut-être réduire aussi la fréquence des cancers du sein. Il abaisse le cholestérol total ainsi que le LDL cholestérol. Son efficacité et sa tolérance restent à préciser sur le long terme mais il a été bien toléré au cours des essais cliniques. Il augmente cependant le risque thrombo-embolique veineux et pourrait augmenter les bouffées de chaleur.

Raloxifène	EVISTA*	Cp 60 mg
------------	---------	----------



– Torémifène

Le torémifène est un dérivé chloré du tamoxifène indiqué dans le traitement du cancer du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.

Torémifène	FARESTON*	Cp
------------	-----------	----

PROGESTÉRONE ET PROGESTATIFS

A côté de la progestérone, progestatif endogène physiologique, il existe plusieurs progestatifs de synthèse dont les propriétés ne se superposent pas complètement à celles de la progestérone et qui sont utilisés, surtout en association avec l'éthinylestradiol, comme contraceptifs hormonaux.

PROGESTÉRONE

La progestérone a une activité progestative, c'est-à-dire qu'elle est capable :

- 1) de provoquer la formation de la dentelle utérine par un endomètre préalablement soumis à l'influence des estrogènes
- 2) de maintenir la gestation chez une femelle gravide castrée.

La progestérone remplit physiologiquement ces deux conditions, mais tous les progestatifs de synthèse ne le font pas. De plus, certains ont une autre activité hormonale, androgène par exemple, risquant de provoquer une masculinisation du fœtus femelle s'ils étaient administrés à la femme enceinte.

MÉTABOLISME

Biosynthèse

La progestérone est synthétisée essentiellement par l'ovaire et, à un moindre degré, par le testicule, les glandes surrénales et le placenta au cours de la deuxième partie de la grossesse. De plus, une synthèse non endocrine de progestérone, au niveau des neurones notamment, est possible.

La synthèse se fait à partir du cholestérol : sous l'influence d'une desmolase, le cholestérol est transformé en prégnénolone qui, sous l'influence d'une déshydrogénase et d'une isomérase, donne la progestérone.

La sécrétion de progestérone n'est pas constante au cours du cycle menstruel : déclenchée par la LH, elle apparaît juste avant l'ovulation et se poursuit au cours de la deuxième partie du cycle. Sa chute à la fin du cycle participe au déclenchement de la menstruation.

S'il y a fécondation, le trophoblaste sécrète l'hormone chorionique qui maintient en fonction le corps jaune sécrétant la progestérone. A partir du troisième mois de la grossesse, le placenta sécrète les estrogènes et la progestérone.

Distribution

Dans le plasma, la progestérone se trouve sous forme libre ainsi que sous forme liée à l'albumine, à une glycoprotéine et également à la transcortine. Sa demi-vie est d'environ 30 minutes. Chez la femme sa concentration pendant la phase folliculaire est faible, du même ordre de grandeur que celle que l'on trouve chez l'homme, mais

elle s'élève considérablement pendant la phase lutéale.

Dans les tissus, la progestérone, molécule lipophile, se fixe dans les graisses d'où une libération progressive peut se faire.

Catabolisme

Le catabolisme de la progestérone s'effectue essentiellement dans le foie où, sous l'influence de plusieurs enzymes, elle est transformée successivement en prégnanedione, prégnanolone et enfin prégnanediol.

La progestérone est elle-même un intermédiaire métabolique pouvant conduire à la testostérone, l'aldostérone, le cortisol.

EFFETS

La progestérone agit sur des récepteurs nucléaires et modifie la transcription des gènes cibles.

a) Action progestative

La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation.

- Au niveau de l'endomètre, elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les estrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire, dit « de dentelle utérine », avec vacuoles remplies de glycogène. L'endomètre est de loin le tissu le plus riche en récepteurs à la progestérone.
- Au niveau du myomètre, elle a une action antagoniste vis-à-vis des estrogènes se traduisant par une diminution de la contractilité utérine.
- Au niveau du col utérin, elle supprime la glaire cervicale induite par les estrogènes.
- Au niveau des trompes, elle pourrait ralentir le transit de l'œuf.
- Au niveau des seins, elle agit en synergie avec les estrogènes et les hormones hypophysaires pour induire le développement des acini et inhiber, après une stimulation transitoire, les mitoses épithéliales provoquées par les estrogènes.

b) Régulation de la sécrétion hypophysaire

La progestérone inhibe la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires, mais les progestatifs de synthèse sont beaucoup plus efficaces qu'elle. Ils réduisent en réalité la fréquence des pics de la sécrétion et augmentent leur amplitude.

c) Action androgène et anti-androgène

La progestérone a une très faible activité androgène et anti-androgène qui peut être mise en évidence à doses très élevées. Administrée à forte dose chez le rat mâle castré, elle peut augmenter le poids de la prostate, action androgène, mais, administrée en même temps que la tes-

tostérogène, elle réduit l'effet de cette dernière.

d) Action anti-estrogène

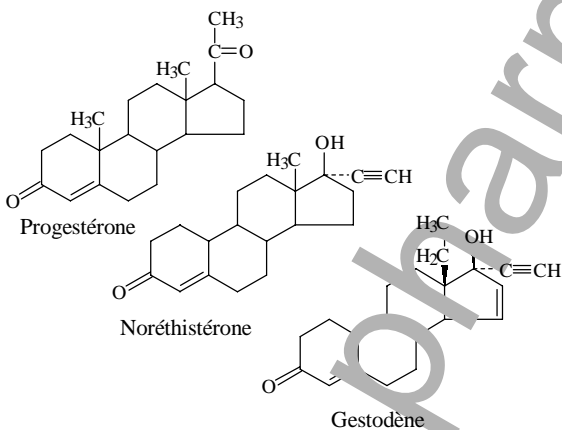
La progestérone agit par induction de la 17 α -hydroxydésaturase qui accélère le catabolisme de l'estradiol en estrone et d'autre part par induction de l'estrogène sulfotransférase.

e) Implantation du blastocyste

Il semble que l'expression de LIF (leukemia inhibitory factor), cytokine pléiotropique, par l'endomètre soit sous la dépendance de la progestérone. Or, LIF paraît jouer un rôle essentiel dans la différenciation et l'implantation du blastocyste (l'œuf fécondé se divise et forme une couronne de cellules entourant une cavité centrale, c'est le blastocyste). Sa déficience pourrait être à l'origine de certaines stérilités.

f) Autres effets :

- Un effet hyperthermisant responsable de l'augmentation de la température d'environ 0,5° au cours de la deuxième partie du cycle menstruel.
- Une action anti-minéralocorticoïde en inhibant les récepteurs à l'aldostérone, ce qui entraîne une diminution du sodium plasmatique par augmentation de son élimination urinaire.
- Une action sédatrice en potentialisant l'effet du GABA sur le canal GABA_A.
- Probablement une action stimulante de la synthèse de myéline.



PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE

Les progestatifs de synthèse se différencient de la progestérone par plusieurs modifications chimiques. On distingue les dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone, de la 19-norprogestérone et de la 19-nortestostérone. Le terme « nor » est utilisé lorsqu'il n'y a pas de substituant méthyle, dans le cas présent en position 19.

Les principaux produits utilisés en thérapeutique sont la médrogestone, la chlormadinone, la médroxyprogestérone, la cyprotérone, le noméggestrol, la démégestone, la proméggestone, la noréthistérone, le lynestrénol, l'éthyno-

diol, la norgestriénone, le lévonorgestrel.

Ils ont des effets progestatifs ou lutéomimétiques, se traduisant au niveau de l'endomètre par l'apparition d'un aspect sécrétoire en « dentelle utérine », et sont généralement susceptibles de maintenir la gestation. Pourtant ils ne doivent pas être prescrits comme progestatifs car ils n'ont pas les mêmes propriétés progestatives que la progestérone et peuvent avoir, en outre, des effets androgènes ou anti-androgènes et certains, des effets anti-estrogènes et anti-androgènes.

Les progestatifs de synthèse n'ayant pas de propriétés androgènes sont le désogestrel, le gestodène et le norgestimate.

Ils inhibent l'ovulation, essentiellement par action antigonadotrope. Ils diminuent la migration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Ils sont utilisés comme contraceptifs.

UTILISATION DE LA PROGESTÉRONE ET DES PROGESTATIFS

PROGESTÉRONE

L'indication de la progestérone elle-même est l'insuffisance de sa sécrétion, y compris au cours de la grossesse.

En période d'activité génitale, cette insuffisance, réelle ou relative par rapport à la sécrétion estrogénique, n'entraîne pas de symptômes cliniques spécifiques mais des saignements utérins, des dysménorrhées, et doit donc être confirmée par des dosages hormonaux.

Une déficience en progestérone est rarement à l'origine des avortements spontanés qui ont de très nombreuses causes. Si, après un bilan hormonal, on décide un traitement substitutif au cours des trois premiers mois de la grossesse, c'est la progestérone elle-même, ou éventuellement son métabolite la 17 α -hydroxyprogestérone, qui sont utilisés.

Après la ménopause, la progestérone elle-même est souvent utilisée en traitement substitutif.

Progestérone	UTROGESTAN* PROGESTOGEL* TOCOGESTAN* (avec tocophérol) PROGESTASERT*	Capsules Gel (sein) Inj Dispositif intra-utérin
Hydroxy-progestérone	PROGESTÉRONE-RETARD*	Inj

La dydrogestérone se différencie chimiquement de la progestérone par l'existence d'une double liaison supplémentaire. Ses propriétés sont proches de celles de la progestérone mais il semble préférable d'utiliser chez la femme enceinte la progestérone elle-même, si nécessaire.

Dydrogestérone	DUPHASTON*	Cp
----------------	------------	----

PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE

Les progestatifs de synthèse ont trois indications principales : le traitement de l'insuffisance lutéale, la contraception où ils sont prescrits seuls ou le plus souvent associés à l'éthinylestradiol, et le traitement de certaines tumeurs.

Insuffisance lutéale

Les progestatifs de synthèse sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale en absence de grossesse, notamment celle de la préménopause, et dans le traitement de l'endométriose et de certaines hémorragies fonctionnelles.

Médrogestone	COLPRONE*	Cp
Chlormadinone	LUTÉLAN*	«
Nomégestrol	LUTÉNYL*	«
Démégestone	LUTIONEX*	«
Promégestone	SURGESTONE*	«
Ethinodiol	LUTOMETRODIOL*	«
Noréthistérone	NORLUTEN* PRIMOLUT-NOR*	« «
Lynestrénol	ORGAMÉTRIL*	«
Médroxyprogestérone	GESTORAL*	«

Contraception

Dans certaines conditions, la prise d'un progestatif seul sans éthinylestradiol peut avoir un effet contraceptif. Les progestatifs utilisés comme contraceptifs sont la noréthistérone, le lynestrénol, la norgestriénone, le lévonorgestrel, la médroxyprogestérone.

Selon les modalités d'administration on distingue :

- 1) La contraception continue par voie orale, à faible dose, où l'ovulation n'est pas toujours supprimée, mais où l'imprégnation permanente par le progestatif rend le mucus cervical peu propice au transport des spermatozoïdes et l'endomètre impropre à la nidation. Le traitement nécessite la prise d'un comprimé par jour sans interruption, même pendant les règles. La prise concomitante de médicament à effet inducteur enzymatique peut rendre ce mode de contraception inefficace en accélérant l'inactivation du progestatif. Si une grossesse survient, elle comporte un risque majoré d'être extra-utérine.
- 2) La contraception discontinuée par voie orale où le progestatif est pris à posologie beaucoup plus élevée que précédemment, mais seulement du cinquième au vingt-cinquième jour. A cette posologie, outre les modifications endométriales, les progestatifs ont un effet antigonadotrope et inhibent l'ovulation. Les produits utilisés sont le lynestrénol et la noréthistérone.

Noréthistérone	MILLIGYNON*	0,6 mg prise continue
	PRIMOLUT-NOR*	10mg prise discontinuée

Lynestrénol	EXLUTON*	0,5 mg prise continue
	ORGAMÉTRIL*	5mg prise discontinuée
Norgestriénone	OGYLINE*	0,35 mg prise continue
Lévonorgestrel	MICROVAL*	0,03 mg prise continue

- 3) La contraception par voie injectable où le progestatif est administré sous forme de préparation à libération prolongée pendant trois mois. Cette méthode entraîne une imprégnation permanente par le progestatif à concentration élevée. La première injection doit être effectuée entre le premier et le cinquième jour du cycle. Ce mode de contraception est réservé aux femmes incapables de prendre en charge elles-mêmes leur traitement contraceptif. Les produits utilisés sont la noréthistérone et la médroxyprogestérone.

Noréthistérone	NORISTÉRAT* IM	tous les 3 mois
Médroxyprogestérone	DÉPO-PROVERA* IM	150 mg tous les 3 mois

- 4) La contraception par implant sous-dermique existe dans certains pays, dont les USA. Des capsules de lévonorgestrel implantées sous la peau libèrent d'une manière continue et prolongée, jusqu'à 5 ans, le progestatif qui assure l'effet contraceptif. Les capsules de lévonorgestrel font partie d'un kit qui comprend le nécessaire (scalpel, anesthésique local) à l'implantation qui se fait au niveau du bras. Ce kit est commercialisé sous le nom de « Norplant system ».

Il existe une autre présentation implantable, sous forme d'une petite tige, contenant du 3-kétodésogestrel, métabolite actif du désogestrel, assurant une contraception pendant environ trois ans. Il pourrait être commercialisé sous le nom d'IMPLANOM*.

- 5) La contraception par voie locale où le progestatif est associé à un dispositif intra-utérin comme moyen contraceptif.

Progestérone	PROGESTASERT*	Dispositif intra-utérin
Lévonorgestrel	MIRENA*	Dispositif intra-utérin

Le dispositif intra-utérin contient du baryum pour le rendre visible à l'examen radiologique. Ce mode de contraception intra-utérin n'inhibe pas l'ovulation et une grossesse extra-utérine peut s'observer. Le progestatif est la progestérone elle-même ou le lévonorgestrel. Il existe par ailleurs des dispositifs intra-utérins à base de cuivre (Voir "Cuivre", page 319.).

- 6) Contraception d'urgence

Le lévonorgestrel seul, à posologie élevée, s'est montré

efficace en contraception d'urgence ou post-coïtale c'est-à-dire après un rapport supposé fécondant, lorsqu'il est pris dans les 24 ou 48 heures suivantes (pilule du lendemain), 2 prises à 12 heures d'intervalle. Le lévonorgestrel seul et à posologie plus élevée que lorsqu'il est associé à l'éthinylestradiol entraînerait moins d'effets indésirables (nausées, vomissements, sensations vertigineuses) que l'association précédente. Récemment disponible en France en vente libre dans les pharmacies, il est commercialisé depuis plusieurs années dans d'autres pays.

Lévonorgestrel	NORLÉVO* 2 Cp à 0,75 mg
----------------	-------------------------

Traitement antitumoral

La médroxyprogestérone outre son utilisation chez la femme comme contraceptif, est utilisée à posologie très élevée, pour son effet anti-estrogène, dans le traitement de certains cancers du sein et de l'endomètre (200 à 500 mg par jour).

Médroxy-progestérone	FARLUTAL* Cp 500 mg Inj 500 mg
	PRODASONE* Cp 200 mg
	DÉPO-PRODASONE* Inj 500 mg

Le mégestrol, progestatif de synthèse dont la structure chimique est proche de celle de la médroxyprogestérone, est aussi utilisé à forte dose dans le traitement palliatif du cancer du sein. Il a donné, par ailleurs, des résultats intéressants dans le traitement du cancer de la prostate, en raison peut-être de son effet antigonadotrope, réduisant la sécrétion de FSH et LH.

Mégestrol.	MEGACE* Cp 160 mg
------------	-------------------

Progestatifs particuliers

La cyprotérone occupe une place à part parmi les progestatifs : outre son action progestative, elle a un effet anti-androgène et antigonadotrope.

Cyprotérone	ANDROCUR* Cp
-------------	--------------

La drospirénone est un nouveau progestatif de synthèse dont la structure dérive de celle de la spironolactone, qui,

outre son effet progestatif a un effet antiminéralocorticoïde de type spironolactone et un effet anti-androgène comme la cyprotérone. Elle devrait être commercialisée, associée à l'éthinylestradiol, comme contraceptif.

Effets indésirables des progestatifs

Les progestatifs de synthèse ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse car, outre leurs propriétés lutéomimétiques, plusieurs d'entre eux ont des effets de type androgène et certains d'entre eux de type estrogène (cyprotérone), pouvant perturber le développement sexuel de l'enfant.

Ils peuvent entraîner des irrégularités du cycle menstruel, des saignements intermenstruels, et ceux qui ont des propriétés androgènes, de l'acné et une augmentation de la pilosité.

ANTAGONISTE DE LA PROGESTÉRONE

La mifépristone ou RU 486 est un analogue structural de la progestérone qui s'oppose aux effets de celle-ci. Elle exerce une action compétitive au niveau des récepteurs de la progestérone dont elle inhibe les effets. Elle a, de plus, une action anti-glucocorticoïde et s'oppose ainsi aux effets du cortisol.

Mifépristone	MIFÉGYNE* Cp
--------------	--------------

La progestérone est indispensable au maintien de la grossesse, sa sécrétion ovarienne est augmentée dès la fécondation. L'administration de mifépristone en début de grossesse entraîne l'avortement. Elle est efficace comme contraceptif post-coïtal et est utilisée dans l'interruption volontaire de grossesse. Pour renforcer son action abortive en cas d'interruption volontaire de grossesse qui doit être faite avant le 50^{ème} jour d'aménorrhée, elle est associée à des prostaglandines comme le géméprost ou CER-VAGÈME* et le sulprostone ou NALADOR 500* qui favorisent les contractions utérines. En cas d'échec de l'interruption de la grossesse, celle-ci peut se poursuivre mais le risque de malformation du fœtus sera augmenté.

La mifépristone pourrait être utilisée, en cas de dépassement du terme, pour déclencher le travail.

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES

L'association d'un estrogène et d'un progestatif est utilisée dans deux indications principales : traitement substitutif d'une déficience ou moyen contraceptif.

L'estrogène est l'estradiol ou l'éthinylestradiol et le progestatif l'une des nombreuses substances dont nous disposons.

La quantité de l'estrogène et du progestatif présent dans la même préparation commerciale peut être constante ou

varier en fonction du cycle hormonal que l'on tente de reproduire.

ASSOCIATION ESTROPROGESTATIVE SUBSTITUTIVE

Pour corriger une déficience en estrogène et en progestérone, on peut évidemment prescrire séparément les deux

types d'hormones.

Il existe des associations estroprogestatives destinées au traitement hormonal substitutif de la ménopause comportant de l'estradiol (et non de l'éthinylestradiol comme les contraceptifs) et un progestatif qui est la cyprotérone, la médroxyprogestérone, la noréthistérone ou la didrogestérone.

Les associations destinées à un traitement discontinu sont présentées sous forme de plaquettes de 21 comprimés.

Estradiol 2 mg (21 jours)	Cyprotérone 1 mg (10 jours)	CLIMÈNE* Cp
Estradiol 2 mg (21 jours)	Médroxyprogestérone 10 mg (10 jours)	DIVINA* Cp

Pendant la semaine d'interruption de la prise survient une hémorragie dite de privation qui est absente en cas d'administration continue.

Celles qui sont destinées à un traitement continu sont en plaquettes de 28 comprimés. Il existe une association estradiol-noréthistérone et une association estradiol-didrogestérone.

Estradiol 2 mg	Noréthistérone 1 mg	KLIOGEST* Cp
Estradiol 2 puis 1 mg	Noréthistérone 1 mg (10 jours)	TRISEQUENS* Cp
Estradiol 2 mg	Didrogestérone 10 mg	CLIMASTON* Cp

Le traitement estroprogestatif postménopausique réduit le risque d'accident cardiovasculaire, de fractures par ostéoporose et peut-être de maladie d'Alzheimer. Il diminuerait la mortalité globale mais semble augmenter le risque de cancer du sein. Il existe un débat quant au rapport bénéfice/risque des différentes modalités de traitement hormonal de la ménopause.

ASSOCIATION ESTROPROGESTATIVE CONTRACEPTIVE

La possibilité d'inhiber l'ovulation par administration orale de dérivés de la progestérone entre le cinquième et le vingt-cinquième jour du cycle menstruel a été montrée par Pincus vers 1960. L'efficacité obtenue par lui était peut-être la conséquence de la présence involontaire d'estrogène dans la préparation progestative. Les contraceptifs sont aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés.

Les contraceptifs les plus utilisés comportent un estrogène et un progestatif. Ils s'utilisent par voie buccale et sont appelés contraceptifs oraux.

L'estrogène est l'éthinylestradiol, utilisé à la dose de 15 à 40 µg par comprimé dans les préparations dites minidosées, et 50 µg par comprimé dans les préparations dites

normodosées.

Le progestatif, par contre, peut être l'un des divers progestatifs de synthèse : noréthistérone, lynestrénol, norgestriénone, norgestrel, lévonorgestrel, gestodène, désogestrel, norgestimate, ou la cyprotérone.

L'effet contraceptif des estroprogestatifs est obtenu :

- par inhibition de l'ovulation en freinant la sécrétion des FSH par les estrogènes et de LH par les progestatifs, ce qui empêche le développement du follicule. L'arrêt de la prise de l'estroprogestatif provoque une chute de l'imprégnation hormonale, partiellement responsable de la menstruation.
- par modification du développement de la muqueuse utérine rendue impropre à la nidation.
- par modification de la glaire cervicale rendue impropre à la pénétration des spermatozoïdes.

Les estroprogestatifs ont clairement démontré leur efficacité contraceptive. Toutefois l'efficacité de la pilule minidosée nécessite une prise régulière et l'absence de traitement concomitant par des médicaments inducteurs enzymatiques susceptibles d'accélérer son catabolisme. En cas d'oubli de la prise d'un comprimé, la contraception peut être insuffisante pendant sept jours, même si les autres comprimés ont été pris normalement.

En fonction de la combinaison d'éthinylestradiol et du progestatif on peut distinguer plusieurs types de contraception estroprogestative :

- a) La contraception séquentielle qui comporte la prise d'un estrogène seul pendant une dizaine de jours, suivie de la prise d'une association estroprogestative. Cette contraception séquentielle est efficace mais peut augmenter le risque de tumeurs endométriales et n'est plus guère utilisée, sauf pour une contraception de courte durée en cas d'atrophie de l'endomètre.

Les deux contraceptifs séquentiels commercialisés sont présentés en plaquette de vingt-deux comprimés : les sept comprimés à prendre en premier contiennent seulement de l'éthinylestradiol et les quinze autres, à la fois de l'éthinylestradiol et le progestatif qui est le lynestrénol.

Ethinylestradiol 50µg puis Ethinylestradiol 50µg + Lynestrénol 2,5 mg	OVANON*
Ethinylestradiol 50 µg puis Ethinylestradiol 50 µg + Lynestrénol 1 mg	PHYSIOSTAT*

- b) La contraception combinée commune qui comporte toujours l'association d'un estrogène et d'un progestatif soit en quantités constantes, soit en quantités différentes au cours du cycle. On a ainsi des préparations dites monophasiques, biphasiques ou triphasiques.

Dans les préparations triphasiques comme le

PHAEVA* ou le TRIMINULET*, la quantité d'éthinylestradiol est successivement de 30, 40 et 30 µg, celle de gestodène de 50, 70 et 100 µg.

Les estroprogestatifs sont pris en général du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle à raison d'un comprimé par jour, chaque boîte contenant habituellement vingt et un comprimés.

Le tableau suivant donne la composition et la dénomination commerciale des estroprogestatifs combinés contenant de l'éthinylestradiol.

Progestatif mg	Ethinylestradiol µg	Dénomination commerciale
Noréthistérone		
1	35	ORTHO-NOVUM*
1	50	MILLI ANOVLAR*
1 – 2	30 puis 40	MINIPHASE*
0,5 – 0,75 – 1	35	TRIELLA*
Norgestriénone		
2	50	PLANOR*
Norgestimate		
0,25		CILEST*
0,25	35	EFFIPREV*
Norgestrel		
0,50	50	STÉDIRIL*
Désogestrel		
0,15	20	MERCILON*
0,15	20	CYCLÉANE 20*
0,15	30	CYCLÉANE 30*
0,15	30	VARNOLINE*
Lévonorgestrel		
0,15	30	MINIDRIL*
0,15 puis 0,20	30 puis 40	ADEPAL*
0,05 – 0,075 – 0,125	30 – 40 – 30	TRINORDIOL*
Gestodène		
0,075	20	HARMONET*
0,075	20	MÉLIANE*
0,075	30	MINULET*
0,075	30	MONEVA*
0,05 – 0,07 – 0,1	30 – 40 – 30	PHAEVA*
0,05 – 0,07 – 0,1	30 – 40 – 30	TRIMINULET*
0,06	15	MÉLODIA*

Plusieurs critères sont à prendre en considération :

- la quantité d'éthinylestradiol par comprimé: quand elle est inférieure à 40 µg elle est dite minidosée et quand elle est égale à 50 µg elle est dite normodosée
- les propriétés du progestatif, en particulier son éventuel effet androgène. Les trois progestatifs n'ayant que peu ou pas de propriétés androgènes sont le désogestrel, le gestodène et le norgestimate.
- la combinaison monophasique, biphasique ou triphasique, cette dernière se rapprochant plus du cycle physiologique.

– le remboursement ou non par la Sécurité Sociale.

Les comprimés présents dans une même présentation pharmaceutique ont une couleur différente en fonction de leur composition.

c) La contraception estroprogestative d'urgence

Le norgestrel associé à l'éthinylestradiol (STÉDIRIL*) a été utilisé en contraception post-coïtale en raison de deux fois 2 comprimés à 12 heures d'intervalle avec un succès estimé à 98%, cette prise devant être faite dans les trois premiers jours après un rapport non protégé.

Le lévonorgestrel associé à l'éthinylestradiol, boîte de 4 comprimés, est destiné à la contraception post-coïtale. Ce mode de contraception doit être réservé à des situations exceptionnelles et ne doit pas remplacer la contraception préventive. Ses effets indésirables les plus fréquemment observés sont des nausées et des vomissements.

Lévonorgestrel 0,25 mg	Éthinylestradiol 50µg	TETRAGYNON*
---------------------------	--------------------------	-------------

UTILISATION

Les estroprogestatifs sont les contraceptifs les plus utilisés. L'efficacité de la contraception s'exprime actuellement le plus souvent en pourcentage de grossesses survenant en un an. Ce pourcentage qui est d'environ 85% en absence de contraception est de l'ordre de 0,1% avec les contraceptifs combinés, estroprogestatifs

Ils peuvent en outre être prescrits dans des indications particulières : certaines dysménorrhées, des dystrophies ovariennes micropolykystiques, l'endométriose pour laquelle il existe actuellement des produits plus efficaces tels que le danazol, l'acné où une pilule contraceptive à propriété anti-androgène est plus appropriée.

La contraception progestative continue par voie orale faiblement dosée, ou discontinuée par voie orale à dose plus élevée, s'adresse aux femmes présentant une contre-indication à l'usage de l'association estroprogestative.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables des estroprogestatifs sont principalement des accidents vasculaires.

L'augmentation du risque d'accidents vasculaires est liée à des anomalies induites ou révélées par la contraception estroprogestative : hypertension artérielle, troubles de l'hémostase, risque thrombo-embolique veineux (phlébites, thrombophlébites) et artériel (thromboses, parfois infarctus du myocarde). Ce risque est majoré chez les femmes qui fument, celles qui sont âgées de plus de trente cinq ans et celles qui présentent une hyperlipidémie ou un déficit en facteurs anticoagulants. L'augmentation du risque thrombo-embolique a été attribué à l'éthinylestradiol car il augmente la synthèse des facteurs X et II et diminue celle de l'antithrombine

Certains progestatifs récents comme le gestodène et le désogestrel ont été suspectés d'augmenter le risque thrombo-embolique veineux. On a pensé qu'il pouvait s'agir, en raison de leur bonne tolérance initialement supposée, d'un biais de prescription à des femmes à risque thrombo-embolique plus élevé. Des données biologiques laissent cependant supposer que ces progestatifs diminueraient l'efficacité de certains facteurs anticoagulants.

Un certain nombre d'incidents peuvent être observés lors du traitement anticonceptionnel : absence de règles, troubles digestifs à type de nausées, prise de poids, tension mammaire, céphalées, modifications de l'humeur. Des ictères par rétention ont été signalés.

La prise d'estrogènes seuls augmente probablement le risque d'apparition de certains cancers notamment du sein mais, lorsqu'ils sont associés à un progestatif, ce risque serait moindre. A l'inverse, la prise d'estroprogestatif diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

CONTRE-INDICATIONS

Il existe des contre-indications absolues et relatives à l'utilisation de la contraception hormonale.

1) Absolues : la grossesse, les antécédents d'accident thrombo-embolique ou d'affection cardiovasculaire, (atteintes coronaires, valvulaires...), les tumeurs du sein ou de l'utérus, les affections hépatiques.

L'utilisation de la pilule chez les femmes âgées de plus de 35 ans, surtout si elles fument, peut augmenter le risque d'accident cardiovasculaire.

2) Relatives : le diabète, l'hyperlipidémie, le tabac ; chez les femmes qui fument, il est préférable d'utiliser des pilules minidosées à 20 µg d'éthinylestradiol.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Un examen médical général et gynécologique est nécessaire avant la mise en route d'un traitement contraceptif. Les facteurs de risque précédemment énumérés doivent être pris en compte.

Lors d'une intervention chirurgicale prévue ou d'une immobilisation prolongée qui favorise le risque de thrombose, il est nécessaire d'interrompre le traitement contraceptif.

La prise simultanée de médicaments inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le phénobarbital, certains autres anticonvulsivants, peut accélérer la dégradation des produits contraceptifs et les rendre inefficaces.

Remarque

En plus de la contraception hormonale on dispose :

- de moyens mécaniques féminins :
 - a) diaphragmes (cupules en forme de dôme à bords flexibles qui s'adaptent sur le col, empêchant la pénétration du sperme) et capes cervicales ayant le même rôle.
 - b) stérilets ou dispositifs intra-utérins en cuivre ou imprégnés de progestérone.
- d'un moyen mécanique masculin : le préservatif qui, par ailleurs, doit être utilisé pour éviter le risque de contamination par le virus du SIDA.
- de moyens chimiques : spermicides à base surfactants ionique comme le benzalkonium, ou non ioniques comme le monoxynol, présentés sous forme de crèmes et d'ovules, dont l'efficacité anticonceptionnelle est aléatoire.