



## PILULES "de 3 ème GENERATION" : Quel intérêt ?

Les progestatifs de 3 ème génération sont au nombre de trois :

- Gestodène (Moneva - Phaeva -Minulet - Triminulet - Méliane - Harmonet)
- Désogestrel (Varnoline - Cycléane 20 - Cycléane 30 - Mercilon)
- Norgestimate (Cilest - Effiprev)

tous dérivés du Levonorgestrel (progestatif de 2ème génération entrant dans la composition d'Adépal et Stédiril).

Pharmacologiquement : Ces progestatifs sont moins androgéniques, ce qui se traduit quand ils sont associés à l'éthinyl-oestradiol par une augmentation de l'HDL cholestérol, et de la SHBG (sex hormone binding globulin). On pouvait donc espérer une amélioration de la tolérance cardio vasculaire.

Or en 1995, quatre études internationales ont montré une augmentation du risque thrombo embolique veineux (MTE) avec les pilules contenant du Désogestrel ou du Gestodène (le Norgestimate n'a pas été étudié).

En janvier 1997, une nouvelle étude britannique regroupant 540 000 femmes, publiée dans le Lancet, remet en cause ces résultats et conclue qu'il n'y a pas de différence significative de fréquence de thrombo-embolie veineuse entre les pilules de 3 ème génération et celles de 2ème génération.

Une analyse détaillée met en évidence une augmentation des MTE pour les seules pilules à 20 microgrammes d'éthinyl-oestradiol au désogestrel ce qui semble paradoxal, mais est lié en partie au fait que l'âge de ces patientes était nettement plus élevé ( chez les utilisatrices de pilules à 20 microgrammes d'éthinyl-oestradiol, 77 % des MTE sont survenues chez des femmes de plus de 35 ans alors que pour les utilisatrices de pilules à 30 microgrammes d'éthinyl-oestradiol, seulement 18 % des femmes ayant présenté une MTE ont plus de 35 ans) ce qui veut dire que les médecins avaient préférentiellement prescrit les pilules à 20 microgrammes à des femmes plus âgées ; ce critère d'âge avait été moins précisément pris en compte dans les premières études. De la même manière il apparait un surpoids beaucoup plus élevé chez les femmes présentant une MTE sous pilule à 20 microgrammes d'éthinyl-oestradiol (54 % au lieu de 27 % chez les utilisatrices de pilules à 30 microgrammes d'éthinyl-oestradiol).

En ce qui concerne les autres accidents vasculaires : une étude conclue, mais à la limite de la signification ( $p = 0,10$ ), qu'il y aurait deux fois moins d'infarctus du myocarde et plusieurs études ont montré que le risque de décès n'était pas significativement augmenté avec les pilules de 3ème génération.

### Quel intérêt ont donc ces nouvelles pilules ?

Il faut revenir sur leurs effets métaboliques :

- Lipides : amélioration du profil lipidique (sauf les triglycérides qui restent élevés).
- Hémostase ; l'étude des facteurs de coagulation est difficile. L'hémostase semble globalement

dépendre de la dose d'éthinyl-oestradiol.

- Le rôle des progestatifs de 3ème génération semble minime mais des modifications persistent.

- Glycémie : le métabolisme glucidique est dépendant surtout des progestatifs mais les modifications sont minimales.

- Les nouveaux progestatifs ne semblent pas être différents des précédents. La tolérance clinique des pilules de 3ème génération est bonne avec un bon blocage ovarien, et moins d'effet androgénique donc une amélioration d'une acné éventuelle, toutefois beaucoup moins nette qu'avec l'acétate de cyprotérone.

En 1993 le rapport d'expertise commandé par le ministère français de la santé à l'Inserm (Pr Spira) concluait qu'il n'y avait pas de raison d'attendre un progrès substantiel avec ces pilules car les mécanismes des accidents vasculaires (veineux et artériels) semblent de nature thrombotique et donc liés à des perturbations de l'hémostase et non pas au profil des lipoprotéines. Ces modifications persistent avec les pilules de 3ème génération et sont oestrogéno- dépendantes.

Cas particulier des pilules à 20 microgrammes d'éthinyl-oestradiol plus désogestrel (étude du Dr Basdevant en 1993 portant sur 49 femmes) :

les effets métaboliques sont minimisés par la baisse des éthinyl-oestradiol : moins d'élévation du substrat de la rénine, et moins de modifications de l'hémostase.

Mais les conclusions des études sur les accidents thrombo-emboliques surtout chez les utilisatrices des pilules à 20 microgrammes doivent faire rester prudents : les contre indications restent donc bien les mêmes.

Au total les pilules de 3ème génération apportant peu de progrès, on peut donc penser que leur prix cinq fois supérieur aux 2ème génération n'est pas justifié, ni leur prescription en première intention.

PS : Un nouvel article dans le Lancet (avril 1997) met à nouveau en cause les pilules de troisième génération dans l'augmentation des thromboses veineuses ; controverse à suivre...

**Dr Dominique Plateaux**

ANCIC

Maison des Associations du 14e BP 84  
22, rue Deparcieux 75014 Paris

[info@ancic.asso.fr](mailto:info@ancic.asso.fr)

<http://www.ancic.asso.fr>