

Les contraceptifs oraux (1^{re} partie)

par G. Azadian-Boulanger
(Société Roussel-Uclaf)



La contraception orale, mise au point en 1955 par Pincus et coll. (1) est, encore aujourd'hui, la méthode moderne de régulation des naissances la plus répandue, mais également très discutée. En effet, l'apparition des œstroprogestatifs a suscité une des plus violentes controverses de l'histoire de la Médecine. Pour la première fois, la prescription à grande échelle de produits très actifs était envisagée non plus chez des malades, mais chez des femmes présumées saines.

Le but est, soit de supprimer par l'emploi de ces dérivés l'ovulation avec pour conséquence l'inhibition complète des sécrétions hormonales centrales et périphériques, soit de diminuer ou perturber seulement le niveau de base de ces sécrétions entraînant ainsi un certain dérèglement du cycle.

Actuellement, nous distinguons deux méthodes de contraception orale :

- **La méthode dite associée.** Chaque comprimé contient une association d'œstrogène et de progestatif de synthèse, les deux composants se potentialisant entre eux, non seulement pour inhiber l'hypophyse mais aussi en agissant sur l'utérus, pour simuler les sécrétions endogènes et ainsi obtenir artificiellement un développement utérin et un saignement remplaçant les règles menstruelles naturelles. L'effet contraceptif est total et réversible.

- **La méthode dite de supplémentation lutéale ou « low level ».** Chaque comprimé ne contient qu'un progestatif de synthèse seul dosé à faible concentration ; en principe, elle n'inhibe pas l'ovulation. Par ce fait même son efficacité est relativement moins bonne que la précédente.

Les produits utilisés sont les suivants :

- les œstrogènes : deux sont utilisés en association avec les progestatifs : l'éthinyl œstradiol et le mestranol,
- les progestatifs de synthèse utilisés en contraception orale appartiennent à la famille chimique des dérivés de la 19-nortestostérone. En France, 6 progestatifs différents entrent dans la composition de 17 associations œstroprogestatives (Tableau 1).

Les principales molécules utilisées comme progestatifs dans les préparations douées d'action contraceptive possèdent les structures suivantes :

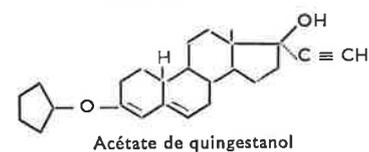
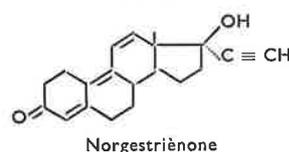
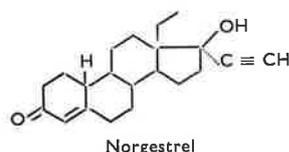
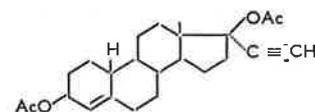
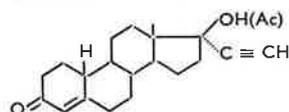
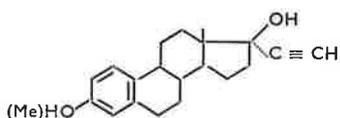


Tableau 1.

Œstrogénostatifs principaux commercialisés en France

Composants		Nom commercial
Progestatif	Œstrogène	
Acétate de noréthistérone (4 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Anovlar
Acétate de noréthistérone (11 comprimés à 1 mg + 10 comprimés à 2 mg)	+ éthinyl œstradiol (21 comprimés à 0,05 mg)	Gynophase
Acétate de noréthistérone (2 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Gynovlane
Acétate de noréthistérone (1 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Milli-anovlar
Acétate de noréthistérone (2 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,1 mg)	Primosiston
Acétate de noréthistérone (1 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,03 mg)	Trentovlane
Noréthistérone (1,5 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Gynostat
Diacétate d'éthinodiol (2 mg)	+ mestranol (0,1 mg)	Métrulène
Diacétate d'éthinodiol (1 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Ovulène 50
Lynestrenol (2,5 mg)	+ mestranol (0,075 mg)	Noracycline 21
Lynestrol (5 mg)	+ mestranol (0,15 mg)	Orgaluton
Lynestrenol (2,5 mg) (13 comprimés)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg) (22 comprimés)	Ovanon
Lynestrenol (2,5 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Ovariostat
Norgestriène (2 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Planor
d/-norgestrel (0,5 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Stédiril
d/-norgestrel (0,15 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,03 mg)	Minidril
Acétate de quingestanol (0,5 mg)	+ éthinyl œstradiol (0,05 mg)	Relovis

Les deux seuls œstrogènes utilisés sont l'éthinyl-œstradiol et son dérivé 3-O-méthylé (mestranol) :



Les méthodes de préparation de ces produits feront l'objet d'un prochain article.

Activités biologiques des différents composants

Les progestatifs de synthèse possèdent une partie des activités biologiques de la progestérone. Ils diffèrent entre eux non seulement par la qualité de leur activité progestomimétique, mais surtout par leurs activités dites secondaires (œstrogène, anti-implantation, androgène et inhibiteur hypophysaire). Le tableau 2 regroupe toutes les activités de ces composés comparées à celle de la progestérone, l'hormone naturelle, celle-ci ayant servi la première à démontrer qu'en association avec l'œstradiol, elle pouvait inhiber l'ovulation chez le lapin (2). Les activités progestomimétiques, œstrogène et androgène sont mesurées *in vivo* par les tests classiques et *in vitro* en déterminant leur interaction avec le récepteur cytoplasmique de l'œstradiol, de la progestérone et de la testostérone.

Les activités progestomimétiques sont mesurées à partir de leur capacité de transformer l'endomètre de lapine impubère sensibilisée préalablement par l'œstradiol, après administration par voie générale selon le test de Clauberg (3) ou en application *in situ* selon le test de McGinty (4) de leur effet sur l'induction du déciduome traumatique chez la rate castrée dont l'endomètre sensibilisé par l'œstradiol est

traversé par un fil pendant l'administration du produit (5) et sur le maintien de gestation chez la rate castrée le jour de l'implantation, puis traitée jusqu'au jour de la mise bas supposée (6).

L'activité œstrogène des progestatifs de synthèse comme de l'éthinyl œstradiol et du mestranol et anti-œstrogène des progestatifs a été testée en mesurant l'augmentation du poids utérin de la souris impubère après 3 jours de traitement (7, 8). De même l'activité androgène des progestatifs a été recherchée en mesurant l'augmentation du poids de la prostate (9). Enfin, les produits ont été administrés à des rates en fin de gestation afin de vérifier leur capacité ou non de viriliser les fœtus en mesurant la distance ano-génitale et en examinant par histologie la présence ou l'absence de bourgeons prostatiques chez les femelles nouveau-nées (10, 11).

Les résultats *in vitro* correspondent au pouvoir compétiteur des différents stéroïdes sur la fixation de l'hormone naturelle (œstradiol) ou, s'il y a interférence de l'hormone naturelle avec les protéines plasmatiques, sur la fixation d'un marqueur spécifique (12) la promestone (17,21-diméthyl-19-nor-4,9-prégnadiène-3,20-dione), dans le cas des progestatifs au niveau de l'utérus, et la méthyltriènone (17β-hydroxy-17α-méthyl-estra-4,9,11-trien-3-one), dans le cas des androgènes sur la prostate.

L'action centrale a été testée *in vitro* en dosant la libération de LH après une stimulation par LHRH de cellules adénohypophysaires, cultivées en monocouche (13), en présence de concentrations variées de progestatifs, et *in vivo* par la détermination chez la rate du nombre de corps jaunes présents après un traitement quotidien pendant 2 semaines (14). Le tableau 2 indique également la possibilité qu'ont les produits d'empêcher l'implantation des œufs de la rate traitée pendant les 3 premiers jours de la gestation (15). L'interaction avec le récepteur des glucocorticoïdes dans le foie de rat et minéralocorticoïdes dans le rein de rat surrénalectomisé est également évaluée.

In vitro, si l'éthinyl œstradiol a une affinité équivalente à celle de l'œstradiol pour son récepteur dans l'utérus de souris, le mestranol, par contre, du fait de sa substitution en position 3 par un méthyle a pratiquement perdu toute affinité pour le récepteur œstrogène (≈ 1/100 de l'œstradiol).

In vivo, les deux œstrogènes sont connus pour avoir environ la même activité œstrogène que l'œstradiol, même après administration par voie buccale, le mestranol n'étant actif qu'après transformation métabolique, sous forme d'éthinyl œstradiol (16).

Les progestatifs de synthèse ont une affinité pour le récepteur et une activité progestomimétique sur le test de Clauberg, dans l'utérus de lapin. Par contre, ils ont pratiquement perdu les activités progestomimétiques évaluées sur les autres critères : test de McGinty, maintien de gestation et déciduome traumatique.

Ils ne présentent aucune affinité pour le récepteur œstrogène, mais sont à des degrés divers des anti-œstrogènes. Ils ont cependant une faible activité utéro-trophique qui peut s'expliquer par leur affinité pour le récepteur androgène. Enfin, ils augmentent le poids de la prostate chez le rat, et provoquent une masculinisation très nette des fœtus après traitement au cours de la gestation chez la rate.

L'action centrale est mise en évidence par la capacité qu'ont les dérivés d'inhiber fortement la sensibilité de l'hypophyse à la stimulation par le LHRH. De plus, tous sont de forts inhibiteurs de l'ovulation chez la rate. Enfin quand ils sont administrés au cours de la gestation chez la rate, soit avant, soit après l'implantation, ils deviennent de puissants abortifs du fait de leur activité lutéolytique, par leur action inhibitrice sur les gonadotrophines, doublée d'une action au niveau ovarien et utérin.

La méthode dite associée

Seule méthode efficace à 100 %, c'est aussi celle qui a connu le plus d'amélioration depuis sa mise au point. Les doses actuellement utilisées sont de l'ordre de 0,5 à 1 mg pour les progestatifs et de 30 à 50 µg pour l'éthinyl œstradiol.

Principe

Cette association d'un œstrogène et d'un progestatif comporte 21 comprimés à prendre régulièrement chaque jour du cycle à partir du 5^e jour.

Elle a pour but : un blocage de l'ovulation, lui-même lié à une inhibition des gonadotrophines hypophysaires; le dosage radioimmunologique des taux plasmatiques de FSH (hormone folliculo stimulante) et de LH (hormone lutéinisante), chez des femmes prenant des œstrogénostatifs, révèle selon les posologies utilisées des taux de base bas ou effondrés et dans tous les cas une disparition du pic de LH pré-ovulatoire, pic indispensable à l'ovulation. Le point d'impact

Tableau 2. Profil hormonal des progestatifs de synthèse.

	Activité progestomimétique					Activité œstrogène			Action centrale	Activité androgène			Récepteur		
	Utérus lapin			Utérus rat		Utérus souris				Hypophyse rat	Prostate rat			Rein-foie rat	
	Récepteur progestogène Progesterone = ++	A. progestomimétique Test de Clauberg (3)	A. progestomimétique Test de McGinty (4)	Maintien de gestation (6)	Induction du déciduome traumatique (5)	Récepteur œstrogène cestradiol = ++	A. utérotrophique Test de Rubin (7)	A. anti-œstradiol Test de Dorfman (8)			A. anti-implantation (15)	Inhibition de la LH en cultures de cellules (13)	Inhibition de l'ovulation (14)	Récepteur androgène Testostérone = ++	Poids de la prostate Test de Hershberger (9)
Progesterone	++	++	++	++	++	-	-	++	-	-	++	(+)	-	(+)	-
Noréthisterone	++	++	-	-	-	-	+	+	+++	+++	+	+	+	-	(+)
Acétate de noréthisterone	+	+	-	-	-	(+)	(+)	+	+++	+++	+	+	+	-	(+)
Lynestrenol	(+)	+	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+	+++	+++	+	+	+	(+)	+
Norgestrel	+++	+++	(+)	+	(+)	-	+	+	+++	+++	+	+	+	(+)	+
Acétate de quingestanol	+	-	-	-	-	-	+	+	+++	+++	(+)	+	+	-	-
Diacétate d'éthinodiol	(+)	++	-	-	(+)	-	+	++	(+)	++	(+)	+	+	-	-
Norgestriènone	+	+	-	-	-	-	+	++	+	+++	+	+	+	(+)	+

+++ très actif; ++ actif; + moyennement actif; (+) peu actif; - non actif.

véritable des œstroprogestatifs est en réalité hypothalamique : ils inhibent la sécrétion de LHRH (LH-releasing factor) qui commande les sécrétions des gonadotrophines hypophysaires.

Le blocage de l'ovulation ainsi réalisé est lié aux propriétés de chaque composé (œstrogène de synthèse + progestatif de synthèse) qui potentialise leurs effets.

Deux autres phénomènes, liés cette fois au progestatif seul, complètent l'efficacité de la méthode :

- une tendance à l'atrophie de l'endomètre qui devient impropre à une implantation éventuelle,
- des modifications de la glaire cervicale qui, devenue peu abondante et non filante est hostile à la pénétration des spermatozoïdes.

Ces deux faits ajoutent deux véritables « verrous de sécurité » à l'inhibition de l'ovulation et rendent ainsi cette méthode la plus efficace.

La méthode dite de supplémentation lutéale ou « low level »

Cette méthode repose sur l'administration quotidienne et ininterrompue de très faibles doses de progestatifs de synthèse. C'est une technique employée dans les pays anglo-saxons mais non encore en France.

Principe

Le progestatif est administré tous les jours depuis le premier jour des règles, sans interruption, même pendant les règles.

L'administration de très faibles doses quotidiennes de progestatifs de synthèse modifie la glaire cervicale qui devient peu abondante, non filante, et finalement hostile à la pénétration des spermatozoïdes. Ce mode d'action, élément essentiel de la méthode, est complété par l'inhibition ou tout au moins la perturbation de la sécrétion des 2 gonadotrophines aboutissant ainsi, soit à une anovulation, soit à une insuffisance lutéale. Enfin, l'endomètre est modifié d'une façon variable d'une femme à une autre.

Cette méthode doit son efficacité à la *sommation de ces effets* : action sur la glaire, sur les gonadotrophines hypophysaires et sur l'endomètre, et au *progestatif employé*. Le principe de cette méthode étant de donner la plus petite dose de progestatif qui agit ainsi, la méthode est relativement moins efficace parce que la sensibilité de la femme varie selon son propre état hormonal et le progestatif utilisé.

Incidents

Relativement nombreux avec les produits associés et fortement dosés, ils sont devenus plus rares avec les contraceptifs oraux faiblement dosés, actuellement utilisés; les principaux sont les suivants : des saignements per-thérapeutiques, des aménorrhées, des nausées, des tensions mammaires, enfin une certaine prise de poids, des céphalées peuvent apparaître. Tous ces signes apparaissent le premier mois d'administration mais doivent disparaître au cours du 2^e ou 3^e mois ou bien s'il y a persistance de ces troubles il y a obligation de changer de produits sinon de technique contraceptive.

Accidents

Par l'emploi des œstroprogestatifs faiblement dosés ou des progestatifs seuls, le risque thérapeutique est devenu minime. Cependant, signalons les deux plus importants :

— Le risque thrombo-embolique dû principalement à l'emploi des œstrogènes chez des femmes prédisposées.

— Des aménorrhées prolongées observées après l'arrêt du traitement guérissant spontanément dans les mois qui suivent.

En fait, l'emploi de contraceptifs oraux n'est capable de faire apparaître un accident que chez certaines femmes prédisposées avec des antécédents pathologiques.

Bibliographie

- (1) G. Pincus, *Acta Endocr.* (Kbh), Suppl., 1956, **28**, 18, 36.
- (2) G. Pincus, M. C. Chang, M. X. Zarrow, E. S. E. Hafez and A. Merrill, Studies of the biological activity of certain 19-norsteroids in female animals, *Endocrinology*, 1956, **59**, 695-707.
- (3) C. Clauberg, Zur Physiologie und Pathologie der Sexual-hormone insbesondere des Hormons des Corpus luteum. I. Der biologische, Test für das Luteohormon an infantilen Kaninchen, *Zbl. Gynakol.*, 1930, **54**, 2757-2770.
- (4) D. A. McGinty, L. P. Anderson and M. B. McCullough, Effect of local application of progesterone on the rabbit uterus, *Endocrinology*, 1939, **24**, 829-832.
- (5) Y. Chambon, Sur le conditionnement endocrinien du déciduome traumatique chez la rate castrée, *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1952, **146**, 1095-1098.
- (6) L. J. Lerner, D. M. Brennam, E. Yiacas, M. Dephillipo and A. Borman, Pregnancy maintenance in ovariectomized rats with 16a,17a-

dihydroxyprogesterone derivatives and other progestogens, *Endocrinology*, 1962, **70**, 283-287.

(7) B. L. Rubin, A. S. Dorfman, L. Black and R. T. Dorfman, Bioassay of estrogen using the mouse uterine response, *Endocrinology*, 1951, **49**, 429-439.

(8) R. I. Dorfman, F. A. Kincl and H. J. Ringold, Anti-estrogen assay of neutral steroids administered by subcutaneous injection, *Endocrinology*, 1961, **68**, 17-24.

(9) L. G. Hershberger, E. G. Shipley and R. K. Meyer, Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method, *Proc. Soc. Exp. Med. (N.Y.)*, 1953, **83**, 175-180.

(10) G. Marois, Action de sept stéroïdes progestatifs de synthèse sur la distance ano-génitale et sur la différenciation sexuelle somatique du rat, *Biologie Médicale*, 1968, **57**, 103-198.

(11) B. Vannier and J. P. Raynaud, Effect of estrogen plasma binding on sexual differentiation of the rat fetus, *Mol. Cell. Endocr.*, 1975, **3**, 323-337.

(12) J. P. Raynaud, Une stratégie de recherche pour les hormones de synthèse : leurs interactions avec les récepteurs hormonaux, In : *Actualités Pharmacologiques* (J. Cheymol, J. R. Boissier et P. Lechat, eds), Masson et Cie, Paris, 1977, **29**, 49-64.

(13) J. Drouin and F. Labrie, Selective effect of androgens on LH and FSH release in anterior pituitary cells in culture, *Endocrinology*, 1976, **98**, 1528-1534.

(14) J. P. Bennett, D. K. Vallance and B. H. Vickery, A method for the direct observation of ovulation inhibition in the mature rat, *J. Reprod. Fert.*, 1967, **13**, 567-569.

(15) U. K. Banik and G. Pincus, Effect of steroidal antiprogestins on implantation of fertilized eggs of rats and mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)*, 1962, **111**, 595-602.

(16) E. V. Jensen, H. I. Jacobson, J. W. Flesher, N. N. Saha, G. N. Gupta, S. Smith, V. Colucci, D. Shiplacoff, H. G. Neumann, E. R. Desombre and P. W. Jungblut, In « *Steroid Dynamics* » (Eds. G. Pincus, T. Nakao and J. F. Tait), Academic Press, N.Y., 1966, p. 133-157.

Une nouvelle méthode de synthèse des oligosaccharides : la cycloaddition sur les éthers butadiéniques d'alcools chiraux *

par Serge David

(Laboratoire de chimie organique multifonctionnelle, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay)

Introduction



Les méthodes de synthèse de disaccharides dérivées de la condensation de Koenigs et Knorr, répondent toutes au schéma général suivant : une unité glucidique est protégée sur tous ses hydroxyles, sauf un, dont l'oxygène est le site nucléophile. Celui-ci va attaquer, sur l'autre unité glucidique, le carbone hémiacétalique, « activé » par un bon groupement partant. Les avantages de la méthode, en particulier sa simplicité, sont évidents. Ses inconvénients, moins visibles dans les manuels, sont bien connus des spécialistes : le rendement et

la configuration α ou β du disaccharide sont également incertains. Certaines variantes, pour certains cas isolés, donnent des résultats

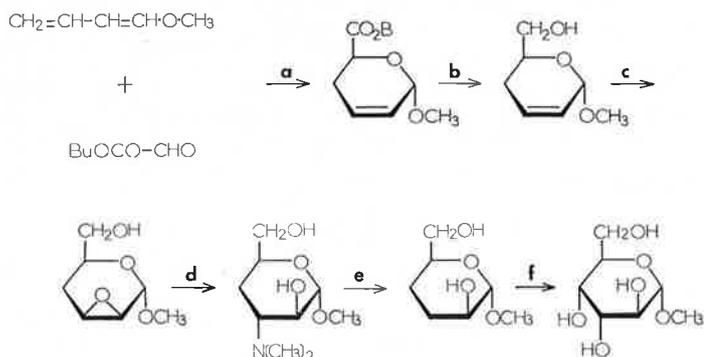


Figure 1.

Synthèse de l' α -altropyranoside de méthyle racémique selon A. Zamojski *et al.* (3). Réactifs : a) Réaction thermique, b) LiAlH_4 , c) $\text{PhCN}-\text{H}_2\text{O}_2$, séparation des isomères, d) HNMe_2 , e) H_2O_2 , pyrolyse, f) OsO_4 .

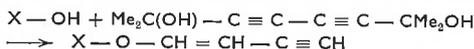
* Conférence présentée au Séminaire de chimie organique de la S.C.F. du jeudi 16 décembre 1976, à Paris (deux autres conférences ont été publiées dans le numéro précédent).

spectaculaires, comme on a pu s'en rendre compte dans l'article précédent, mais on peut cependant juger que, dans l'ensemble, le problème est encore mal dominé.

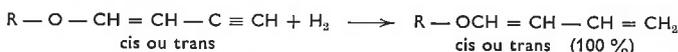
Depuis la publication de Koenigs et Knorr (1), en 1901, toutes les synthèses osidiques relèvent de ce schéma. En 1975, nous avons publié une synthèse de disaccharide qui, pour la première fois, faisait appel à un principe différent (2). La méthode était une extension de la synthèse de l' α -altropyranoside de méthyle racémique, publiée, *inter alia*, par le Professeur Zamojski et ses collaborateurs (3), à Varsovie (Figure 1). On voit que cette synthèse de glycoside de méthyle racémique peut devenir une synthèse de disaccharide chiral si l'on remplace au départ le méthoxy-1 butadiène par un diényl-éther de sucre pourvu que l'assymétrie du sucre soit à même d'orienter sélectivement la cycloaddition et (ou) de permettre la séparation des diastéréoisomères. Nous allons voir maintenant que ce type de synthèse s'est avéré parfaitement possible, et avantageux.

Préparation des diényl éthers de sucres

La préparation du méthoxy-1 butadiène n'est pas généralisable aux alcools compliqués et fragiles. Par contre, nous avons trouvé qu'un sucre présentant un seul hydroxyle libre, $\text{X}-\text{OH}$, s'additionne quantitativement sur le butadiène (introduit dans le milieu sous forme protégée), dans le solvant tétrahydrofurane, en présence de quantités catalytiques d'hydroxyde de potassium (0,1 équivalent, d'ailleurs largement insoluble dans le milieu réactionnel). On obtient un mélange séparable éthers énynyliques, *cis* et *trans* (4) :



La réaction avait été décrite sur le méthanol, avec lequel elle semble un peu moins efficace (5). Nous réduisons ensuite ces éthers énynyliques en éthers butadiéniques par hydrogénation en présence de palladium sur sulfate de baryum et de quinoléine.



Nous avons déjà préparé de cette façon les cinq éthers diényliques *trans* du tableau 1. Nous n'avons représenté que les *trans* pour simplifier mais nous avons également en main les cinq éthers *cis* correspondants, ainsi que les dix éthers énynyliques *cis* et *trans*. Ces vingt composés peuvent être préparés aisément en quantité importante, à l'état pur. Jusqu'à présent, le seul couple *cis-trans* résolu dans cette série était le mélange d'éthoxy-1 butadiènes, qui n'avaient pu être séparés que par chromatographie de vapeur préparative dans le laboratoire du Professeur R. L. Martin (6). En raison de la proximité du chromophore diényl éther et d'un centre chiral, on prévoit que nos éthers doivent présenter du dichroïsme circulaire au voisinage de leur bande d'absorption en U.V., ce qui a été effectivement vérifié (Tableau 2). Leurs propriétés chimiques, autres que la cyclo-addition, sont actuellement en cours d'examen. Notons seulement qu'ils sont hydrolysés quantitativement en 3 minutes à 20 °C dans l'acétone aqueuse en présence de chlorure et d'oxyde mercurique, comme les éthers vinyliques ordinaires.