



Risques dus à la prise d'hormones sexuelles pendant la grossesse

Florence Ollier

► To cite this version:

Florence Ollier. Risques dus à la prise d'hormones sexuelles pendant la grossesse. Sciences pharmaceutiques. 1988. dumas-01791298

HAL Id: dumas-01791298

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01791298>

Submitted on 14 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2^e exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE
UFR DE PHARMACIE

Domaine de la Merci
38700 LA TRONCHE

Année 1988

N° D'ORDRE 7013

RISQUES DUS
A LA PRISE D'HORMONES SEXUELLES
PENDANT LA GROSSESSE

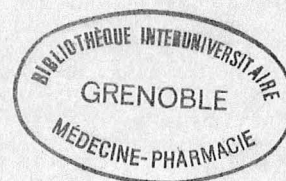
THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

par

Florence OLLIER

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 4 mars 1988
devant la commission d'examen :

Madame le Professeur H. BERIEL, Président du Jury,
Monsieur le Docteur J. BERTHET, Praticien hospitalier,
Madame F. VINCENT, Pharmacien praticien hospitalier.

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE
UFR DE PHARMACIE

Domaine de la Merci
38700 LA TRONCHE

Année 1988

N° D'ORDRE :

**RISQUES DUS
A LA PRISE D'HORMONES SEXUELLES
PENDANT LA GROSSESSE**

THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

par

Florence OLLIER
[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 4 mars 1988
devant la commission d'examen :

Madame le Professeur H. BERIEL, Président du Jury,
Monsieur le Docteur J. BERTHET, Praticien hospitalier,
Madame F. VINCENT, Pharmacien praticien hospitalier.

*A notre Président de thèse,
Madame le Professeur H. BERIEL.*

*Nous la remercions de nous avoir fait
l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A notre Jury

Monsieur le Docteur J. BERTHET

Praticien hospitalier

*Il a eu la gentillesse d'accepter
d'être membre du jury.*

A notre Jury

Madame F. VINCENT

Pharmacien Praticien Hospitalier

*Elle nous a fait l'honneur de nous confier
et de diriger ce travail.*

*Nous la remercions pour son accueil,
ses conseils et son dévouement.*

*A Monsieur le Professeur GAVEND
RESPONSABLE DU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
DE GRENOBLE*

*Il nous a accueilli dans son laboratoire
pendant quatre mois.*

*Nous tenons à lui exprimer nos
remerciements.*

AU PERSONNEL DU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

*Cette équipe sympathique nous a aidé
pendant quatre mois ; nous tenons
à lui exprimer toute notre reconnaissance.*

*A la mémoire de mon père,
et de ma grand-mère maternelle.*

A ma Mère et à mon Beau-Père.

A Pierre,

A Bernard.

A toute ma famille ainsi qu'à la famille REYNAUD.

A tous mes amis.

En témoignage de ma profonde affection.

Introduction

Dans le cadre de l'année hospitalière, nous avons pu passer quatre mois dans le centre de pharmacovigilance de GRENOBLE. Les demandes de renseignements concernant les risques médicamenteux pendant la grossesse correspondent à environ 25% de la totalité des appels. La réponse est souvent délicate car les données bibliographiques relatives à ce problème sont souvent insuffisantes et les conclusions contradictoires. D'autre part, sur le plan éthique il est évidemment impossible d'envisager une étude clinique chez la femme enceinte.

L'expérience acquise est essentiellement basée sur le recueil de cas isolés reposant souvent sur une automédication, sur une absorption accidentelle d'un médicament ou sur la méconnaissance du diagnostic de grossesse. Les seules données précises sont le plus souvent des données de tératogénèse animale. Lorsqu'un risque existe en clinique humaine, il est généralement très difficile à chiffrer du fait de l'impossibilité de surveillance de toutes les grossesses.

Une question nous est posée assez fréquemment ; elle est formulée de la façon suivante : ma patiente a continué à prendre sa pilule pendant x semaines après la conception. Quels sont les risques pour le nouveau-né ?

A partir de là, il nous a semblé intéressant d'essayer d'évaluer dans ce travail le potentiel tératogène et fœtotoxique des hormones sexuelles à partir de données bibliographiques.

Nous commencerons par un rappel général sur le risque médicamenteux pendant la grossesse.

1-Rôle des médicaments dans la tératogénèse

Le développement embryonnaire est caractérisé par une interaction constante entre

- les facteurs génétiques

et

- les facteurs de l'environnement.

L'information génétique, codée dans l'ADN de l'œuf, détient toute la programmation du futur enfant, mais l'expression des gènes dépend de l'environnement qui fournit les substances nécessaires à la croissance et à la différenciation des ébauches et des organes de l'embryon. Ainsi, divers facteurs externes tels que les médicaments peuvent perturber la morphogénèse, arrêter le développement ou produire des malformations congénitales.

En fait, la tératogénèse médicamenteuse a été démontrée expérimentalement depuis 1940, mais l'attention a surtout été attirée à la suite des accidents dus à la thalidomide : cet hypnotique anxiolytique, inoffensif pour la mère, a eu des conséquences très graves pour le fœtus humain (phocomélie).

Deux types d'étude sont à notre disposition pour établir une corrélation entre la prise de médicament pendant la grossesse et l'apparition d'une malformation.

Il s'agit :

- * des études expérimentales chez l'animal**

En 1972, les autorités françaises préconisent trois espèces animales : le rat, la souris et le lapin. Ces études représentent le moyen le plus efficace pour la détection des médicaments tératogènes mais le problème majeur réside dans le fait qu'elles soient difficilement extrapolables à l'homme.

- * des études épidémiologiques.**

Elles se divisent en deux catégories :

- les enquêtes rétrospectives : elles reconstituent l'histoire clinique d'un enfant anormal.
- les enquêtes prospectives : elles nécessitent le suivi de la mère pendant toute la grossesse et excluent un certain nombre d'inconvénients inhérents aux études rétrospectives. Elles sont plus objectives mais s'avèrent difficiles à réaliser en raison du nombre considérable de grossesse qu'il faut surveiller pour obtenir des résultats exploitables.

2-Principe fondamentaux de la tératogénèse médicamenteuse

Ils sont semblables à ceux de la toxicologie, mais dans ce cas deux systèmes biologiques sont présents :

- l'embryon
- la mère.

La production expérimentale d'une malformation dépend :

- * des **caractéristiques cliniques et pharmacologiques** de la substance (structure, liposolubilité, demi-vie d'élimination, métabolisme...). En effet, elles pourront provoquer des modifications biochimiques tant au niveau de l'organisme maternel qu'au niveau du placenta ou de l'embryon qui pourront à leur tour entraîner des modifications physiologiques.
- * de la **voie d'administration**,
- * des **doses utilisées et de leur répartition au cours du temps**,
- * de l'administration d'adjuvants ou d'inhibiteurs ainsi que de la présence d'un excipient.
- * des **caractéristiques de l'organisme maternel** (constitution génétique, métabolisme, régime alimentaire...) ainsi que de son état physiologique ou pathologique (voir schéma n°1)
- * de l'**unité fœto-placentaire** (voir schéma n°2)

En effet, YAFFE a montré en 1966 que les substances qui traversent le placenta répondent à certains critères précis :

- elles ont un poids moléculaire inférieur à 600 ;
- elles ne sont pas ionisées au pH tissulaire ;
- elles sont liposolubles.

La notion de franchissement de la «barrière» placentaire doit se concevoir en termes de transport membranaire (voir schéma n°3).

* du moment précis de l'action du médicament (voir schéma n°4, tableaux 1 et 2)

Ainsi, on distingue classiquement

- la période pré-implantatoire (J_0 à J_{12-14}) : elle correspond à la période de segmentation de l'œuf. C'est la période d'embryotoxicité maximale. A ce moment, on parle de loi du tout ou rien. En effet, un produit très toxique entraînera la mort de l'œuf et l'avortement, tandis qu'un produit peu toxique affectera les blastomères sans conséquence car ils pourront facilement remplacer les éléments atteints au moyen de nouvelles divisions sans qu'aucune malformation ne soit à craindre.
- la période embryonnaire ou phase d'organogénèse (J_{15} à J_{60}) correspond à la période la plus critique en ce qui concerne le risque tératogène. En effet, après l'implantation de l'œuf, la différenciation des blastomères s'amorce (mise en place des feuillettes...). A tout moment peuvent être distinguées des cellules en voie de prolifération et d'autres en voie de différenciation. Ces dernières conduisent à l'ébauche des différents tissus et organes, tout ceci se faisant suivant une chronologie bien précise induisant une date de sensibilité maximale pour chaque appareil :

- le système nerveux : J_{15} à J_{28}
- le cœur J_{20} à J_{40}
- les membres : J_{24} à J_{36}

(voir schémas n°5 et 6).

- la période fœtale et périnatale (J₆₁ à la fin de la grossesse)

Dès la fin du 2^{ème} mois, les principaux organes sont formés ; cependant trois appareils poursuivent leur organisation :

◦ l'appareil génital

Jusqu'à la 7^e semaine, la glande est indifférenciée et le sexe de l'embryon reconnaissable dans son patrimoine chromosomique = sexe -chromatine chez l'embryon femelle. La constitution chromosomique mâle ou femelle conditionne à cette date la différenciation de la glande génitale en testicule ou en ovaire.

La différenciation mâle des récepteurs génitaux se fait successivement pour l'appareil excréteur urogénital, le sinus urogénital et les organes génitaux externes. Elle est conditionnée par les androgènes testiculaires. Les organes génitaux externes se différencient les derniers dans le courant du 3^{ème} mois.

La différenciation femelle des récepteurs génitaux est liée à l'absence d'androgènes. Elle rappelle d'assez près les structures initiales indifférentes. (voir schéma n°8).

◦ le système nerveux

◦ les dents

(voir schéma n°7).

3-Consommation médicamenteuse de la femme enceinte

M. ROOZE en 1980 [32] conclut que certaines études statistiques rapportent que les femmes prennent en moyenne entre 8,7 et 10,7 types de médicaments pendant le dernier trimestre de la grossesse avec 65 à 80% de ces drogues en auto-médication ; pendant le premier trimestre, certains rapportent la prise de 4 médicaments différents en moyenne.

La consommation médicamenteuse peut donc être réduite, mais elle ne peut devenir nulle car :

- la grossesse est souvent méconnue à son début ;
- l'absence de traitement médicamenteux peut être nuisible pour la mère, donc pour le fœtus ;
- certaines maladies sont, en l'absence de traitement, tératogènes ou dangereuses pour le fœtus : diabète, épilepsie, infection...;
- l'arrêt de certains médicaments est une erreur grave : antiepileptique, antihypertenseur, antiasthmatique...;
- sans appoint médicamenteux, le maintien de la grossesse, le déclenchement de l'accouchement et la survie du nouveau-né peuvent être compromis

De plus, l'ensemble des facteurs de risque ne serait pas supprimé, car certains médicaments s'accumulent dans l'organisme et peuvent manifester leur toxicité bien après l'arrêt du traitement : neuroleptiques, colchicine, vitamine A...

Ainsi, la prescription d'un médicament chez la femme enceinte doit être lourdement pesée en fonction des nombreux risques encourus et plus particulièrement du risque d'impact nocif du médicament sur l'embryon et/ou le fœtus.

TABLEAU N°1.

PERIODES COMPARATIVES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE ET FŒTAL CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX UTILISES DANS LES EXPERIENCES DE LABORATOIRE

(D'après SHEPARD, 1973) [93]

ETAPES du développement (jours)	HOMME	SINGE	RAT	SOURIS	LAPIN	HAMSTER	COBAYE	POULET
Durée totale de la gestation	267	166	21-22	18-20	31-34	15,5-16	64-68	20-21
Blastula	4-6	4-9	3-5	3-6	2,6-6	3-4,5	4,8	
Implantation	6-7	9	5,6	7	6	4,5-5	6	
Ligne primitive	16-18	18-20	9	8	6,5	7	13,5	0,25-0,75
Plateau neural	18-20	19-21	9,5	6,5		7,5	13,5	1
1er somite	20-21	20-21	10	8,3-		7,7-	14,5	1
1er arc branchial	20		10	8,3		7,75	15,5	1,5
Cœur - 1ers battements	22		10,2			8-	16,	1,5
Pronéphros	22		10				16,5	
Membrane pharyng ouv	24		10	9,1		8,5		2,75
Fermeture neuropore ant	24-25	23-24 ?	10,5	9	9,5	8,25	15,5	2,3
Mésonephros	25		11-12	9,5		9	16,5	1,75
Otocyste fermé	25		11,3	9		8,5	16,5+	2,3-
10 somites	25-26	23-24	10,5	8,6	9-	8	15,5	1,5
3 arcs branchiaux	26		11,5	9,6		8,25	16,5	2,3
Ebauche de la thyroïde	27		10	8,5			16,5	1,8
Bourgeons membres sup	27-28	25-26	10,5	9,3	10,5	8,25	16,5	2,2
Fermeture neuropore post	26-27		11,3	9,5		8,5	16,5 ?	3,75
20 somites	27-28	26	11,3	9,2	10-	8,5	16,5	2
Ebauche bourgeons métanéphriques	28		12,3				19,1	4
Ebauche poumon (bourg)	28		12,1	9,6		9	17,5	3
Ebauche bourgeons des membres inf.	29-30	26-27	11,2 ?	10,3	11	9,75	18,5	2,5
Ebauche du septum aortico pulmonaire	34		11,5			10		4,5
Hernie anse ombilicale	34		12,5	12,3	14,5		23,7	19-20
Pigmentation de l'œil	34-35			11,3	14			3
Empreintes digitales des extrémités supérieures	35	34	13,4	12,3	14,5	10,25	23,7	4,75
Début de l'ossification	40-43		17-18	12,5		12,5		8
Ebauche canaux Müller	40		13,5			11	23,7-	4
Membrane cloacale divisée	43		17					
Testicules : différenc ^{on} histologique	43		14,5		20	12	26,1	5,5
Séparation des doigts	43-47			15,3			28-	8,5
Cloison cœur complète	46-47		15,5	13		11	26,1	8-
Palais complet ^t fermé	56-58	44-45	16-17	15	19-20	12,25		
Anses intestinales réintégrées	60		18	16,3-				
Gouttière génitale fermée chez le mâle	90							
Nbre de fœtus/portée	1	1	8-10	12-13	6-9	10-14	2-3	

+ : début de l'étape

- : fin de l'étape

TABLEAU N°2.

DEVELOPPEMENT FœTAL HUMAIN

AGE FœTAL en semaines	DEVELOPPEMENT ACHEVE
6	Forme définitive du cœur
8	Fusion complète des lèvres
10	Rein capable de sécréter
12	Epiderme à trois couches Palais complètement soudé Bile sécrétée Rectum ouvert Apparition des îlots pancréatiques Forme définitive des poumons Début de la formation du sang dans la moëlle Cloison nasale complète
14	Cœur à 4 cavités
16	Apparition des poils Glandes sudoripares et sébacées Liaison duodénum-colon Apparition des fibres élastiques du poumon
20	Mise en place de l'émail et de la dentine Commissures du cerveau complètes Début de myélinisation de la moëlle épinière
24	Couches typiques du cortex
28	Ebauche des dents définitives La rate acquiert sa structure typique Couche des cellules de la rétine complète ; perception de la lumière
32	Les testicules descendent dans le scrotum Paupières ouvertes

D'après D.P. HAYS 1981 [37]

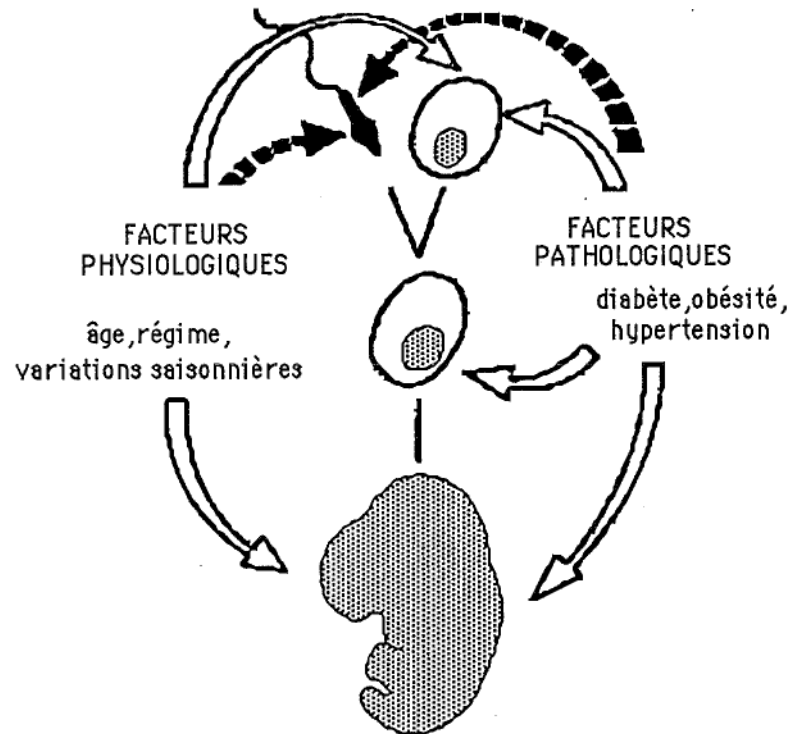


Schéma n° 1: Facteurs maternels de tératogénèse.
(D'après TUCHMANN-DUPLESSIS, 1974 ;
réalisé d'après un schéma du Dr HAEGEL.)

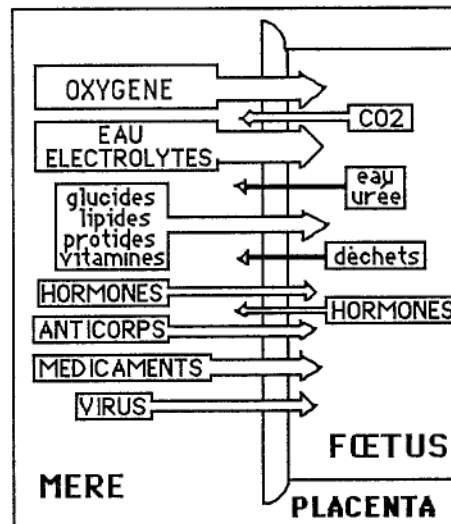


Schéma n° 2: Rôle du placenta dans les échanges fœto-maternels

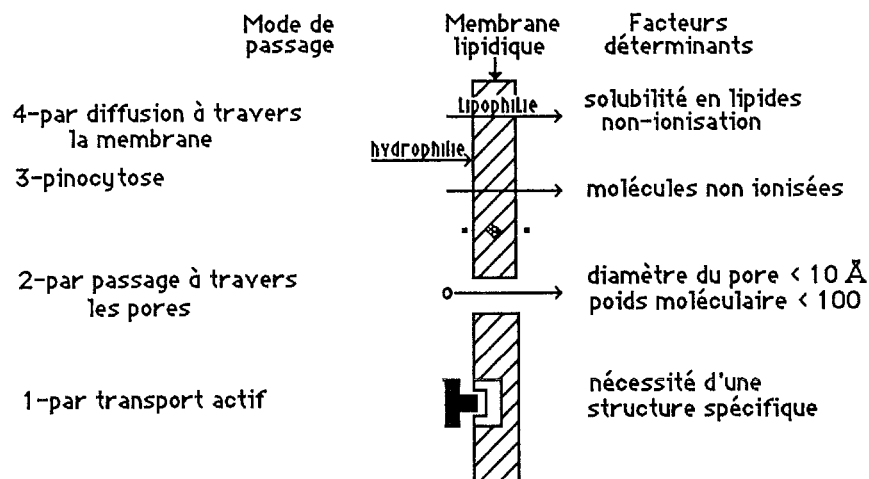


Schéma n° 3: Passage transplacentaire.
(D'après TUCHMANN-DUPLESSIS, 1974, inspiré par SMYTH.)

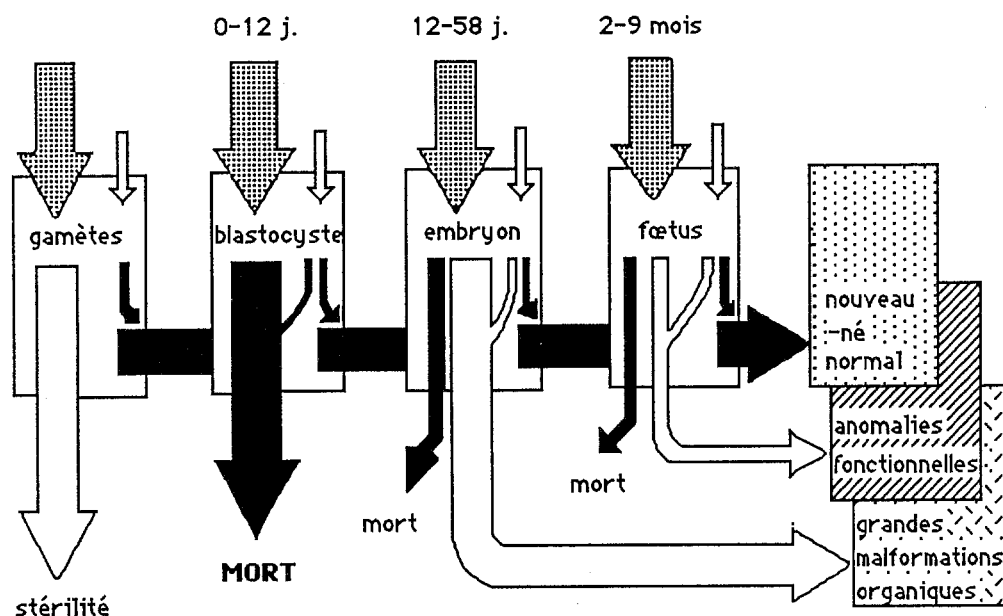


Schéma n°4: Retentissement des facteurs exogènes sur les différentes phases de la reproduction.
(D'après TUCHMANN-DUPLESSIS, 1974. Réalisé d'après un schéma du Dr HAEGEL.)

Légende:

- 1-Cerveau
- 2-Oeil
- 3-Cœur
- 4-Membres supérieurs
- 5-Membres inférieurs

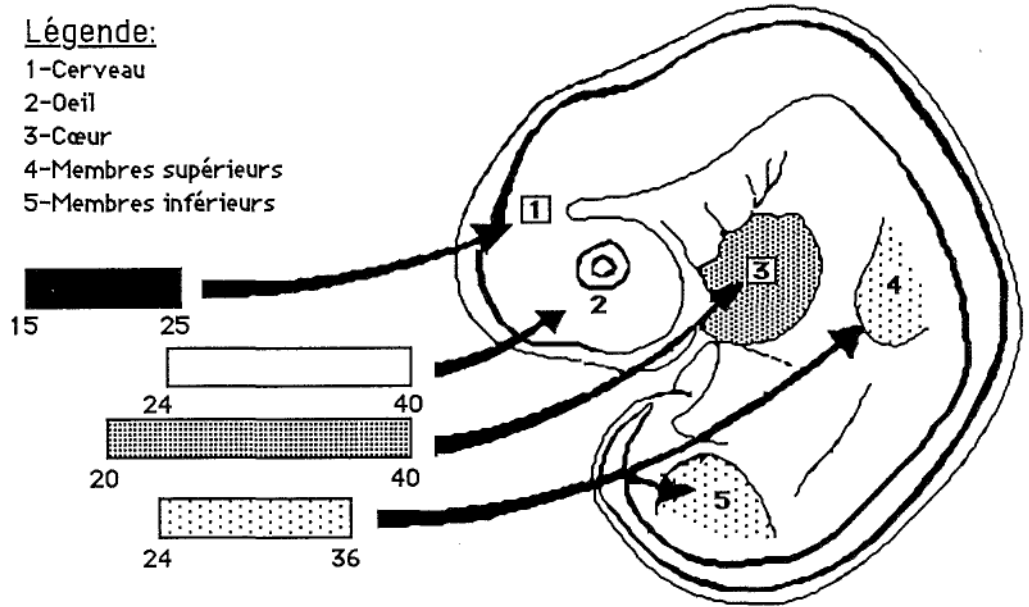


Schéma n°5: Phases critiques chez l'embryon humain (en jours de gestation) .

D'après TUCHMANN-DUPLESSIS, 1974. Réalisé d'après un schéma du Dr HAEGEL.

Schéma n°6 :

PERIODE EMBRYONNAIRE
(principales ébauches)

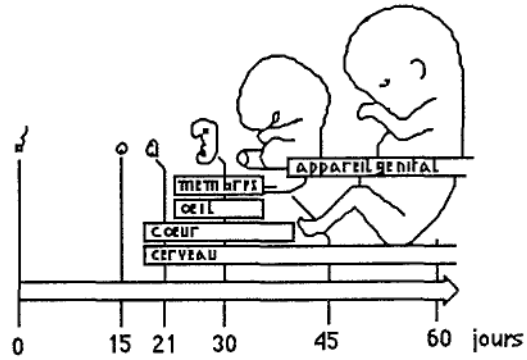
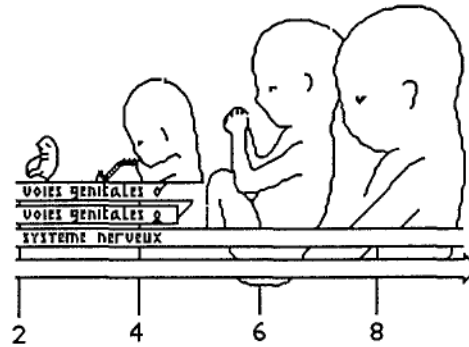


Schéma n.7: PERIODE FŒT ALE

Développement du système
nerveux et de l'appareil
génital.



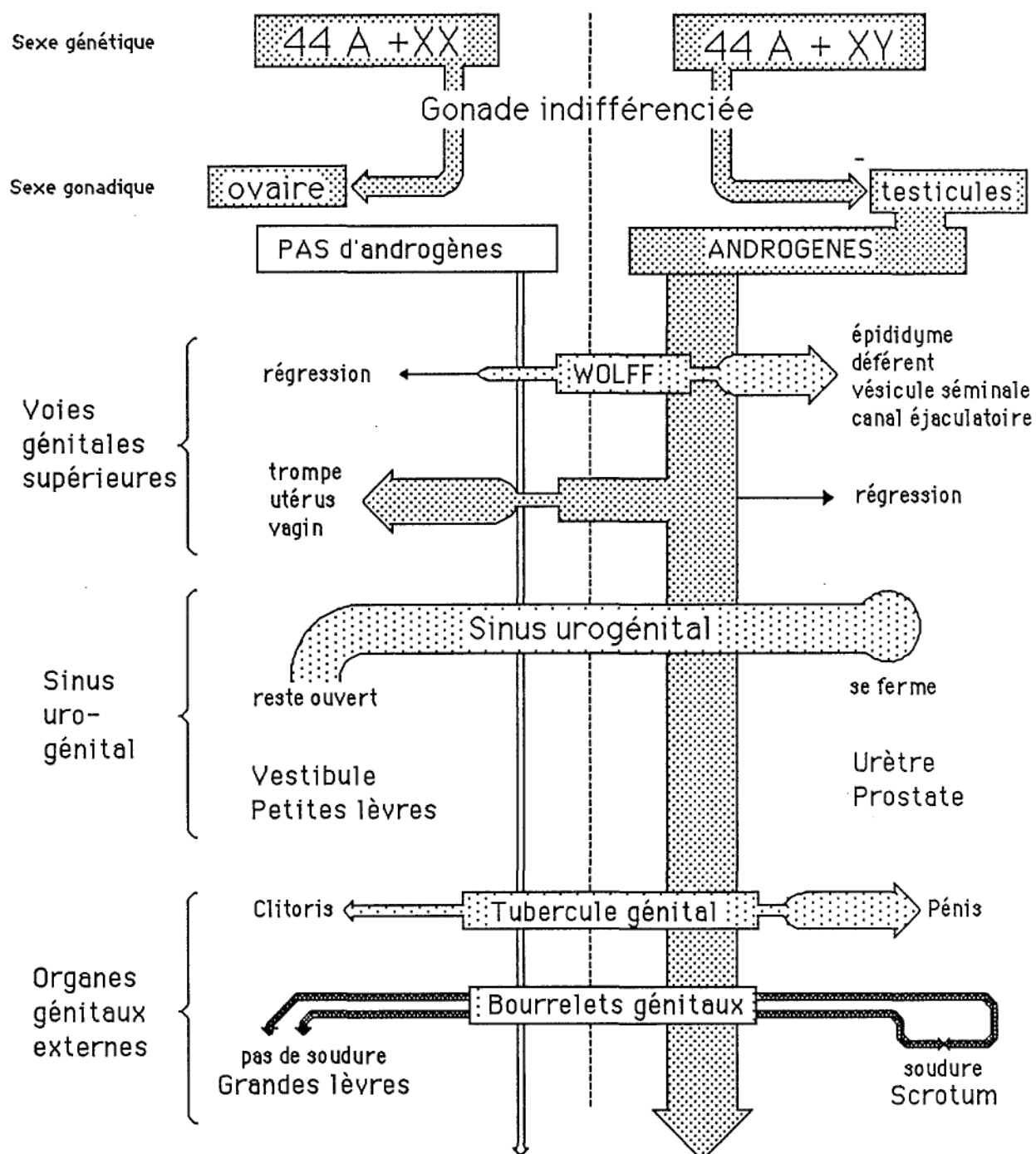


Schéma n° 8: H.TUCHMANN-DUPLESSIS et P.HAEGEL
Embryologie-Travaux pratiques-Enseignement dirigé.
Organogénèse 2. Masson. 1979.

1.

La contraception hormonale

1. La contraception hormonale

Il existe 2 types de méthode : la contraception œstro-progestative et la contraception

1.1. La contraception œstro-progestative.

Elle a maintenant plus de 20 ans et c'est la méthode contraceptive la plus sûre. En France, 3 millions de femmes, soit 1/4 de la population en âge de procréer utilisent cette méthode.

Les produits utilisés sont les œstrogènes, les progestatifs, les associations œstroprogestatives.

1.1.1. les œstrogènes

- l'éthinylœstradiol est actuellement le seul utilisé. C'est un dérivé de l'œstradiol naturel, 17 β œstradiol, par adjonction d'un radical éthinyl en C₁₇, ce qui assure à la molécule une efficacité par voie digestive et un ralentissement de sa dégradation hépatique.
- le mestranol, dérivé de l'éthinylœstradiol par un radical méthyl en C₃, deux fois moins puissant, a été retiré des pilules françaises.
- l'œstradiol micronisé, actif par voie orale, n'a pas répondu aux attentes.

1.1.2. les progestatifs

A l'heure actuelle, ils sont surtout représentés par les 19-norstéroïdes qui se subdivisent en 2 familles :

- le groupe estrane et le groupe gonane ;
- le groupe prégnone est représenté par un seul dérivé de la 17 hydroxy-progestérone qui est l'acétate de cyprotérone.

a) les dérivés de la 19-nortestostérone

• les estranes progestatifs

Ils ont la particularité d'avoir une demi-vie plasmatique longue, une activité antigonadotrope puissante par voie orale, à dose journalière unique et une action antioestrogénique. Ils conservent certaines propriétés androgéniques qui interviennent dans leur tolérance.

Le chef de file de cette famille est la : NORETHISTERONE et elle comporte une dizaine de dérivés dont les principaux sont :

- l'acétate de noréthistérone
- le lynestérol
- le quingestanol
- le diacétate d'éthynodiol

• les gonanes progestatifs

Le principal constituant est le norgestrel : il se présente sous forme de deux isomères dont seul le composé I, le LEVONORGESTREL, est actif.

Comme sa biodisponibilité est de 100%, les doses administrées peuvent être beaucoup plus faibles que celle de norethistérone (biodisponibilité 60%).

Il possède une activité androgénique relativement puissante.

b) le groupe gonane

L'acétate de cyprotérone a une activité antiandrogène à des doses fortes. Son pouvoir antigonadotrope est bon mais son action progestative est plus faible que celle des dérivés 19.Nor.

1.1.3. les associations œstroprogestatives

Il existe diverses combinaisons qui permettent de définir :

a) la méthode séquentielle

Elle a un taux d'échec de 0,4% AF : indice de Pearl. Cet indice représente le nombre de grossesses par mois pour 1200 mois soit 100 années - femmes. Elle consiste à administrer de l'éthinylestradiol seul pendant 7 jours (50 µg/j.) puis une association œstroprogestative les 15 autres jours.

L'incidence élevée de cancer de l'endomètre a imposé son retrait aux USA et l'a exclue en France des contraceptifs oraux habituels.

Elle ne doit être réservée qu'à une contraception de courte durée avec des indications bien particulières, notamment en cas d'atrophie de l'endomètre sous œstroprogestatifs combinés.

Deux spécialités sont commercialisées en France ; il s'agit de :

- PHYSIOSTAT ®
- OVANON ®

Ces pilules sont à dominante œtrogénique. Deux verrous de sécurité sont présents ; il s'agit d'une part de l'inhibition de l'ovulation par action sur la sécrétion de la Folliculo Stimulating Hormone = FSH empêchant la maturation folliculaire. D'autre part, l'action de la glaire cervicale, la rendant hostile à la pénétration et à la migration des spermatozoïdes apparaît à partir de l'introduction du progestatif soit au 8ème jour. Une troisième spécialité existe, il s'agit du NORQUENTIEL ® qui n'est plus utilisé en tant que contraceptif, mais dans des cas particuliers tels que tests post coïtaux ou des cures de synechis

Ce médicament a été exclu des contraceptifs oraux après apparition d'un taux important de cancer de l'endomètre.

En effet, un tel traitement imposait :

- une dose de 100 µg/j d'éthinylœstradiol pendant 15 jours,
- une dose de 100µg/j d'éthinylœstradiol associée à 5 µg/j de Norethistérone pendant 7 jours.

b) la méthode combinée

C'est la méthode de choix, son taux d'échec est de 0,2% AF

Elle constitue en l'administration simultanée de l'œstrogène et du progestatif de synthèse tout au long de la plaquette, pendant 21 jours pour la quasi totalité des pilules en France ou de 22 jours pour OVARIOSTAT ®.

Il existe dans ce cas "trois verrous de sécurité" :

- blocage de l'ovulation par inhibition des sécrétions basales hypothalamo-hypophysaires de la Folliculo Stimulating Hormone = FSH et de la Luteinizing Hormone = LH, ainsi que de leur pic ovulatoire ;
- épaississement de la glaire cervicale, sous l'effet du progestatif, qui devient quasiment imperméable aux spermatozoïdes ;
- atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation.

De ces trois actions, l'inhibition de l'ovulation demeure le mécanisme fondamental. Au cas où cette inhibition ne se ferait pas, l'existence des deux autres mécanismes rend une grossesse indésirée pratiquement impossible (forte probabilité pour que les spermatozoïdes ne puissent pas rencontrer l'ovule et la nidation est tout à fait improbable en cas de fécondation)

A cette triple action s'ajoute un ralentissement de la mobilité vulvaire.

L'action dépressive sur la stéroïdogénèse ovarienne est liée à l'absence de sécrétion de FSH LH.

Les pilules combinées sont classées en fonction du nombre de phases qu'elles comportent. Ainsi, nous avons à notre disposition :

- les formes monophasiques dans lesquelles les doses restent constantes pendant toute la durée du cycle. Nous pouvons encore distinguer deux sous-groupes parmi les 12 spécialités commercialisées : il s'agit des pilules normodosées (**N**) contenant 50 µg d'éthinylœstradiol et des pilules minidosées (**M**) contenant 30 à 37,5 µg d'éthinylœstradiol.

N

- ANOVLAR ®
- GYNOVLANE ®
- MILLIANOVLAR ®
- OVARIOSTAT ®
- OVULENE 50 ®
- PLANOR ®
- STEDIRIL ®

M

- MINIDRIL ®
- TRENTOVLANE ®
- VARNOLINE ®
- ORTHONOVUM ®
- OVAMEZZO ®

- les formes biphasiques : elles sont constituées par l'alternance de deux séquences comportant une dose inégale de progestatif.

Seule GYNOPHASE ® est normodosée.

Les pilules minidosées sont représentées par :

- ADEPAL ®
- MINIPHASE ®

- les formes triphasiques : les trois paliers de dosage tiennent compte des séquences physiologiques et permettent de réduire les doses de progestatif. Cette économie en stéroïdes améliore la tolérance biologique. Les laboratoires qui les commercialisent indiquent qu'elles seraient particulièrement adaptées aux femmes ayant un risque vasculaire, mais la relation dose / accident n'a toujours pas été démontrée. Elles ont une efficacité légèrement inférieure aux pilules normodosées.

Deux spécialités correspondent à cette définition

TRIELLA ®

TRINORDIOL ®

Une troisième est sur le point d'être commercialisée : ORTREL ®.

1.2. La contraception progestative.

L'utilisation des progestatifs seuls a été préconisée dès 1955 par Pincus. Cette méthode apporte une autre solution contraceptive aux patientes présentant une contre-indication aux œstrogènes. Les progestatifs utilisés sont tous des dérivés de la NORTESTOSTERONE. Leur effet contraceptif s'exerce par deux mécanismes :

- une action antigonadotrope lorsqu'ils sont utilisés à doses suffisantes ;
- une action principalement périphérique lorsqu'ils sont utilisés à doses beaucoup plus faibles. Il s'agit dans ce cas :
 - d'un épaissement et de la raréfaction de la glaire cervicale qui devient imperméable aux spermatozoïdes (c'est le point d'impact principal),
 - d'une atrophie progressive de l'endomètre qui devient impropre à la nidation (cet effet n'apparaît qu'après administration prolongée de la micropilule),
 - de la modification de l'épithélium cilié des trompes et de la diminution de la motilité tubaire.

Il en découle deux grands types de méthodes contraceptives.

1.2.1. La contraception microprogestative

Elle a un taux d'échec compris entre 0,9 et 3% AF.

Elle consiste à administrer de façon continue des progestatifs de synthèse microdosés, pris à la même heure tous les jours, sans interruption, y compris pendant les règles.

Les microprogestatifs utilisés sont au nombre de quatre, correspondant à quatre spécialités

- | | | |
|---------------------------------|-----------------|--------------|
| - l'acétate de noréthistérone : | 600 µg par jour | MILLIGYNON ® |
| - le lévonorgestrel : | 30 µg par jour | MICROVAL ® |
| - le lynestrénol : | 500 µg par jour | EXLUTON ® |
| - la norgestriénone : | 350 µg par jour | OGYLINE ® |

Ils représentent en fait moins de 10 % des contraceptifs oraux vendus en France.

Leurs indications sont :

- contraception pendant l'allaitement ;
- contre indication aux œstrogènes ;
- contraception en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque grave ;
- contre indication au stérilet et aux œstroprogestatifs.

Si classiquement ces micro progestatifs ont une action essentiellement périphérique, des études récentes ont montré que, dans 60% des cas, la micropilule avait aussi un impact hormonal avec notamment disparition du pic de LH, maintien de la sécrétion de FSH et anovulation ou survenue d'une dystrophie ovarienne due à un déséquilibre de FSH / LH avec hyperœstrogénie relative.

1.2.2. Les progestatifs macrodosés par voie orale

Il s'agit d'un traitement discontinu se situant :

- du 5^e au 25^e jour du cycle si l'ovulation a lieu avant le 14^e jour
- du 10^e au 25^e jour du cycle si l'ovulation est tardive ; dans ce cas, la quantité de progestatif sera moindre et les effets secondaires plus rares. Le progestatif norstéroïde est à dose suffisante pour exercer une action antigonadotrope (de l'ordre de 10 mg/jour).

Cette technique s'adresse essentiellement aux femmes après 40 ans présentant une insuffisance lutéale accompagnée des troubles consécutifs à cette déficience (hyperplasie endométriale, mastopathie bénigne, certains fibromes).

Différents spécialités peuvent être utilisées :

- ORGAMETRIL ®
- LUTOMETRODIOL ®
- NORLUTEN ®
- PRIMOLUT-NOR ®
- LUTENYL ® (dérivés de la 19 nor-progestérone)
- SURGESTONE 0,250 ®

1.2.3. Les progestatifs injectables

L'intérêt de cette méthode est de ne nécessiter que peu d'interventions médicales. Elle conviendra très bien pour limiter les naissances dans les pays en voie de développement ; elle sera ainsi utilisée en milieu psychiatrique quand la femme est incapable d'assumer sa propre contraception.

Deux médicaments sont utilisables en France :

- DEPO PROVERA ®
- NORISTERAT ® (qui est le plus utilisé).

Une injection intra-musculaire profonde est faite toutes les 12 semaines; la première injection se situe entre le premier et le cinquième jour du cycle.

1.3. Quelques particularités.

1.3.1. La pilule à l'acétate de cyprotérone.

Elle est commercialisée depuis 1983. Remaniée cette année, DIANE ® est une association comprenant :

- 2 mg d'acétate de cyproténone,
- 50 ou 35 µg d'éthinyl estradiol.

L'utilisation de cette pilule vise à exploiter l'activité anti-androgénique de l'acétate de cyprotérone qui impose son emploi qu'en cas d'hyperandrogénie féminine (séborrhée, alopecie séborrhéique, acné, hirsutisme léger ou modéré).

1.3.2. La pilule du lendemain.

C'est une méthode préconisée par YUSPE en 1975; elle consiste à prescrire une association œstroprogestative dosée à 50 µg d'éthinyl-estradiol et dont le progestatif est un dérivé 19 norstéroïde.

Elle doit être impérativement appliquée dans les 48 heures qui suivent le rapport non protégé (2 comprimés), et être renouvelée 12 heures plus tard (2 autres comprimés), soit en pratique 4 pilules combinées classiques absorbées en 2 prises.

Son taux d'échec est voisin de 2 %

Dans ce domaine, une nouvelle molécule risque d'être commercialisée prochainement : le RU 486.

Données bibliographiques: [10], [18], [78], [82].

Composition des contraceptifs oraux (en mcg)

classés selon leur dose totale de stéroïdes par cycle

dose totale
de stéroïdes
par cycle

Ethinylestradiol

Méthode combinée

30		50	6 cp levonorgestrel.....	TRINORDIOL.....	2605
40		75	5 cp levonorgestrel		
30		125	10 cp levonorgestrel		
30		150	levonorgestrel.....	MINIDRIL.....	3780
30		150	desorgestrel.....	VARHOLINE.....	3730
30		150	7 cp levonorgestrel.....	ADEPAI.....	4620
40		200	14 cp levonorgestrel		
50		500	norgestrel.....	STEDIRIL.....	11550

35		500	noréthistérone base.....	TRIELLA.....	16485
35		750			
35		1000			
37,5		750	lynestrenol	OVAMEZZO.....	17325
30		1000	TRENOVLANE	acétate de noréthistérone.....	21630
35		1000	ORTHO-NOVUM 1/35	noréthistérone.....	21735
50		1000	MILLI ANOVLAR	acétate de noréthistérone.....	22050
30		1000	MINIPHASE	11 cp acétate de noréthistérone	
40		2000		10 cp	31730
50		1000	GYNOPHASE	11 cp acétate de noréthistérone	
		2000		10 cp	32050
50		1100	GYNOSTAT	noréthistérone	32550
50		2000	GYNOVLANE	acétate de noréthistérone	43050
50		2000	PLANOR	norgestriénone	43050
50		2500	OVAROSTAT	lynestrenol	56100
50		1000	OVULENE 50	diacétate d'éthynodiol	22050

Méthode séquentielle

50		1000	PHYXOSTAT	7 cp 15 cp de lynestienol	16100
100		5000	NORQUENTIEL	15 cp 6 cp de noréthistérone	32100
50		2500	OVARON	7 cp 15 cp de lynestrenol	38600

Méthode continue (progestatif seul)

Les progestatifs ne pouvant être comparés, la dose totale de stéroïdes par cycle n'a aucun sens.

30	levonorgestrel.....	MICROVAL.....	840
350	norgestriénone.....	OGYLINE.....	9300
500	lynestrenol.....	EXLUTON.....	14000
600	acétate de noréthistérone....	MILLIGYNON.....	16800

Traitement spécifique de l'acné

50		2000	DIAHE	acétate de cyprotérone	43050
----	--	------	-------	------------------------	-------

2.

Les Androgènes

2. Les Androgènes

Dans ce chapitre, nous allons traiter de façon globale des médicaments de la famille des androgènes.

Leur utilisation est exceptionnelle, elle se limite à certaines circonstances où le risque vital de la maladie causale rend licite les préjudices physiques secondaires au traitement androgénique. Les deux indications classiques sont :

- anémie par insuffisance médullaire,
- œdème angioneurotique.

Le lichen vulvaire scléroatrophique peut être traité souvent efficacement par la testostérone ou la dihydrotestostérone, mais cette affection cutanée chronique s'observe le plus souvent chez les femmes ménopausées.

Les molécules actuellement commercialisées sont résumées dans le tableau ci-contre.

2.1. Les expérimentations animales (voir tableau n°1)

Ces molécules étant commercialisées pour la plupart depuis longtemps, les laboratoires-fabricants n'ont pas fait d'études de tératogénèse avant la commercialisation, c'est pourquoi aucune information ne nous a été communiquée par ceux-ci

L'induction par les androgènes de la masculinisation du fœtus femelle a été bien établie chez les animaux, incluant les singes, ceci avant que l'évidence clinique soit présentée en 1953.

- DANTCHAKOFF, 1936, observe les effets du propionate de testostérone chez les *cochons d'Inde*.
- GREENE et IVY, 1937, HAMILTON et GARDNER, 1937, GREENE et collaborateurs en 1937 pratiquent les mêmes études chez le *rat*.
- RAYNAUD, 1937, chez la *souris*.
- BRUNER et WITCHI, 1946, chez le *hamster*.
- MOMBAERTS, 1944, chez le *hérisson*.
- GODET, 1946, chez la *taupe*.
- JOST, 1942, chez le *lapin*.
- VAN WAGENEN et HAMILTON, 1943, DANTCHAKOFF, 1950, WELLS et VAN WAGENEN, 1954, GOY et PHENIX, 1972, chez les *singes*

JOST A. 1973, in "Clinical Pharmacology and Therapeutics" [48], montra grâce à des études faites chez le lapin en 1947, puis en 1950, que le rôle des ovaires n'est pas indispensable dans le développement des structures sexuelles femelles, tandis que les testicules fœtaux sont des organes endocrines très actifs qui imposent la masculinité contre la tendance femelle de base du

C'est pourquoi les androgènes sont très actifs dans la masculinisation des organes des fœtus fémmelles des mammifères incluant ceux des hommes, sans pouvoir toutefois supprimer les canaux de Müller.

NISHIMUA H. et TANIMURA T. 1976 in "Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs" [65], font la synthèse des études chez l'animal publiées dans la littérature (voir tableau n°1).

- PHENIX et collaborateurs en 1959 montrent que le propionate de testostérone administré in utero chez des *cochons d'Inde* "masculinise" pour la vie les structures neuronales qui induisent le développement de la vie sexuelle chez les adultes : ainsi le comportement sexuel des femelles sera très difficile à élucider tandis que celui des mâles sera plus
- HOSHINO en 1965 administre 5 mg de propionate de testostérone le 12ème jour de gestation à des *souris* ; il en résulte une atréxie vaginale ainsi qu'une rétention sérieuse de liquide dans les cornes de l'utérus.
- SWANSON, VAN DER WERFFTEN et BOSCH en 1965 provoquent un retard de mise-bas ainsi que des morts intra-utérines chez des *rats* traités par du propionate de testostérone du 19ème jour au 22ème jour de gestation.
- RAYNAUD en 1947 puis JEAN et DELOST en 1969, après avoir administré des androgènes à des *souris* puis à des *rattes* gestantes, remarquent une masculinisation morphologique des mamelons et même, chez certains animaux, une inhibition de leur
- SMITH en 1970 montre que des doses faibles de propionate de testostérone (1,5 à 2 mg) administré chez des *rats* le 17ème jour de gestation provoquent la masculinisation de la descendance femelle.
- FULLER et collaborateurs en 1970 provoquent l'avortement et la disparition partielle de la descendance *lapine* exposée au propionate de testostérone le 17ème jour et le 29ème jour de gestation.
- DÖNNER et SEIDLER en 1971 induisent des anomalies psychosexuelles ainsi que des malformations sexuelles internes et externes chez des *rats* dont les mères furent imprégnées de propionate de testostérone pendant la gestation.
- BERTOLINI et FERRARI en 1969 mentionnèrent des avortements chez des *lapins, rats, souris* induits par de :
 - la norboléthone,
 - l'acétate de méthénolone,
 - la méthandiénone,

si ces molécules sont administrées tôt pendant la gestation.

2.2. Les données en clinique humaine

C'est en 1924 que COUVIER montre pour la première fois que les hormones sexuelles peuvent passer à travers le placenta et agir sur le fœtus.

2.2.1. Le VIDAL 1987

Le VIDAL 1987 mentionne que la prescription des androgènes "chez la femme doit être particulièrement pesée, car une androgénothérapie, même de courte durée, est susceptible d'entraîner ou de favoriser une virilisation en particulier pileuse et vocale, définitive malgré l'arrêt du traitement."

En aucun cas, les indications autrefois classiques, chez la femme jeune :

- blocage de la lactation,
- méno-métrorragies,
- fibromes utérins,
- endométrioses,
- préménopause,

ne sont recevables en raison des effets virilisants sur la femme et le fœtus.

C'est pourquoi toutes ces molécules sont contre-indiquées en cas de grossesse : femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (voir liste des androgènes commercialisées en France).

2.2.2. Les données des laboratoires

Les Laboratoires BESINS-ISCOVESCO déconseillent fortement une androgénothérapie générale à toute femme avec l'ANDRACTIM®, ceci en raison des effets inéluctables de virilisation et du risque potentiel chez la femme enceinte de virilisation du fœtus femelle.

Par contre, des administrations loco-régionales à faibles doses 1 gramme/jour peuvent être justifiées pour des périodes courtes en cas de lichen scléro atrophique vulvaire. Dans ce cas, la puissante activité androgénique de la molécule implique de réduire au maximum les risques d'une diffusion générale de l'hormone par le respect d'une dose faible fixe.

2.2.3. Les cas isolés

NISHIMUA H. et TANIMURA T., 1976 [65] rapportent quelques cas isolés publiés dans la littérature.

ZANDER et MÜLLER en 1953 citent un cas avec élargissement du clitoris sans fusion des lèvres avec le scrotum, ceci chez une fillette dont la mère avait reçu une injection de 3,2 mg de méthylandrostenediol au 6ème mois de grossesse

VANDEKERKOVE en 1954 décrit une femme enceinte ayant un cancer du sein pour lequel 6,850 grammes de méthylandrostenediol ont été prescrit tout le long de la grossesse. L'enfant est né normal.

HELWIG en 1945 cite le cas d'une femme ayant un cancer au sein pour lequel 2.700 mg de méthylandrostenediol a été prescrit : il y eut naissance d'un garçon avec une hypoplasie génitale.

SCHARDEIN J.L. en 1980 résume dans le tableau ci-dessous les différents cas de masculinisation publiés jusque là [88].

DC I	Auteurs	Année de publication	Nbre de cas de masculinisation
Méthandriol	Zander et Muller Wilkins et Jones Nilsson et Soderhjelm Frances Serment et Ruf	1953 1958 1958 1961 1962	<u>13 cas</u>
Méthyltestostérone	Hayles et Nolan Wilkins et collaborateurs Moncrieff Gold et Michael Nelhans Black et Bentley Wilkins Jones et Wilkins Bisset et collaborateurs Serment et Ruf	1957 1958 1958 1958 1958 1959 1960 1960 1966 1968	<u>11 cas</u>
Méthyltestostérone et testostérone	Hoffman et collaborateurs Grunwaldt et Bates Reilly et collaborateurs Grumbach et Ducharme Overzier Serment et Ruf	1955 1957 1958 1960 1963 1968	<u>5 cas</u>
Norméthandrone	Carpentier Ukita et Kojima Ehrhardt et Money Serment et Ruf	1958 1965 1967 1968	<u>6 cas</u>

2.2.4. Les enquêtes épidémiologiques

* rétrospectives

ISHIZUKA en 1962 [65] a rapporté rétrospectivement 12 cas sur 264 nouveaux-nés soit 4,6% d'hypertrophie du clitoris après avoir été exposées au phényl propionate de norandrostenolone après la naissance

De même, SERMENT et RUF, 1968, résumèrent 37 cas de pseudohermaphrodisme :

- ◊ 13 cas dus au méthylandrosténédiol
- ◊ 17 cas dus à la méthyltestostérone
- ◊ 2 cas dus à la testostérone
- ◊ 5 cas dus à de la testostérone + de la méthyltestostérone

* prospectives

Lors d'une étude prospective qui s'est déroulée à PARIS de 1963 à 1969, 20 000 femmes ont été interrogées et examinées lors du troisième mois de la grossesse : 9566 cas ont été pris en considération par SPIRAN et collaborateurs en 1972 [96]

Seulement 8 femmes ont pris des androgènes dans les tout premiers jours de la grossesse et il n'a pas été mentionné de malformations.

2.2.5. Les articles de synthèse

D'autre part, différents articles de synthèse sont à notre disposition :

- WEBER I. et le professeur J. FABRE indiquent in "Médicaments et grossesse" [104] que les androgènes sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse. En effet, ils provoquent une virilisation des filettes pouvant aller jusqu'au pseudo-hermaphrodisme. Le moment de leur administration joue ici un rôle décisif :

- ◊ si la thérapie se situe avant la 12ème semaine de grossesse, les androgènes déterminent une soudure des plis labio-scrotaux et une hypertrophie péniforme du clitoris.

- ◊ des thérapeutiques plus tardives entraînent une simple hypertrophie du clitoris sans modification de la vulve. D'où l'importance très grande de la période d'administration.

Par ailleurs, ils accélèrent la maturation osseuse.

- HAYS D. P. in "teratogenesis" de septembre 1981 [36] mentionne que les androgènes administrés à la femme enceinte peuvent produire un pseudohermaphrodisme. Si l'exposition a lieu pendant le premier trimestre, une fusion labioscrotale complète peut apparaître. De fortes doses d'androgènes peuvent aussi induire des masculisations pendant la deuxième moitié de la grossesse.

- SAULNIER J. L. in "Médicaments grossesse et allaitement" de 1984 [86], conclut que:

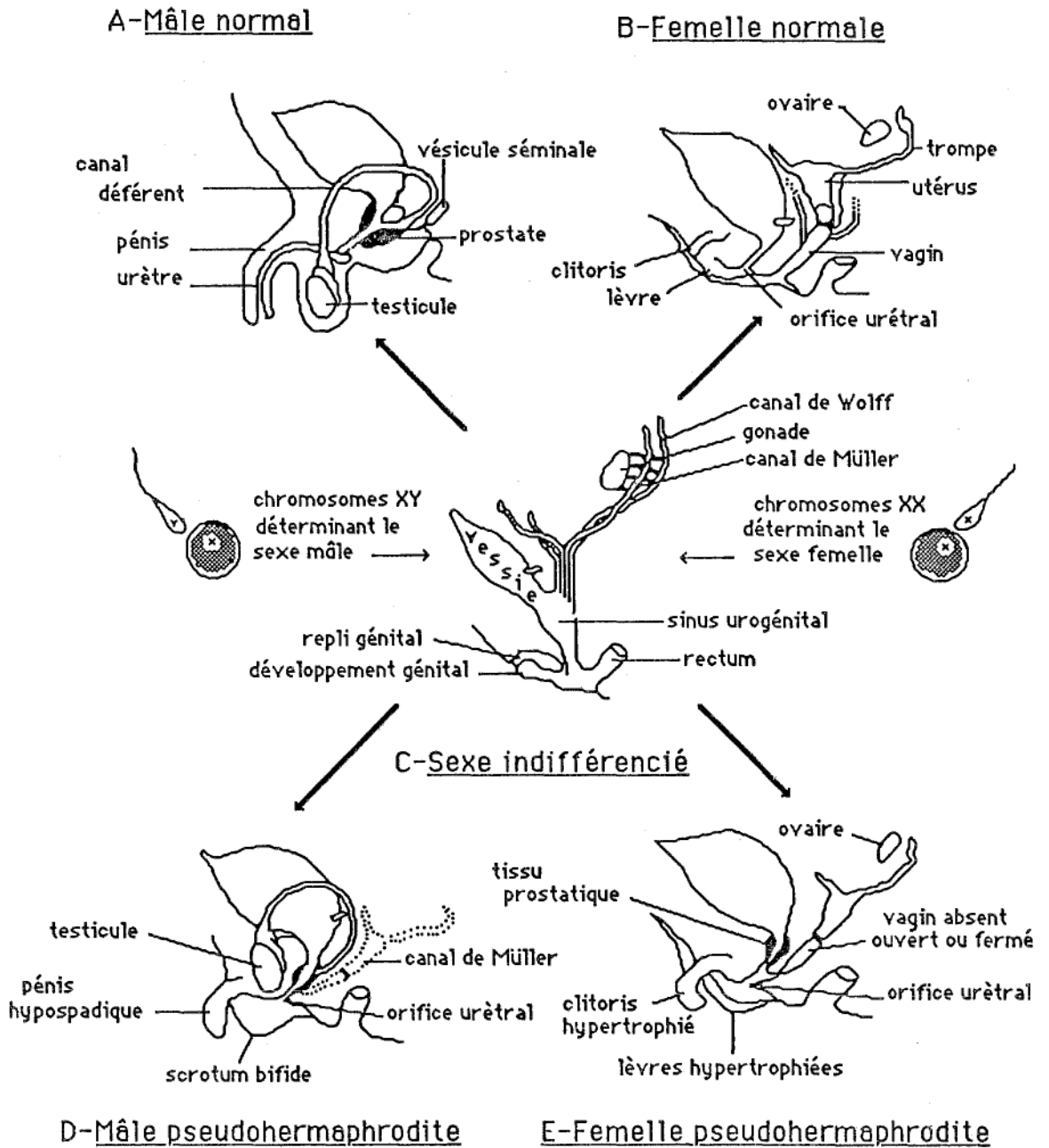
si pour des raisons très exceptionnelles, une femme doit être traitée par des stéroïdes androgènes au cours de sa grossesse, un risque important d'ambiguïté sexuelle est à craindre pour le fœtus. La grossesse sera considérée à haut risque.

2.3. Conclusion

En conclusion, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les androgènes présentent un risque évident pendant la grossesse et que, par conséquent, ils sont à éviter.

- liste des ANDROGENES commercialisés en FRANCE -
(VIDAL 1987)

D.C.I.	Spécialité	Laboratoire	Année de commerç	Indications chez la femme	Contre-indication
Androstanolone	ANDRACTIM	BESINS ISCOVESCO	1982	traitement local du lichen scléroatrophique vulvaire	Androgynothérapie générale chez la femme en raison du risque de virilisation
Testostérone (énanthate)	ANDROTARDYL	SCHERING	1955	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	GROSSESSE : femme enceinte ou susceptible de le devenir en raison des risques virilisants sur la femme et le fœtus
Méthyl testostérone	GLOSSO- STERANDRYL 25 mg	ROUSSEL	1949	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	id.
Fluoxymestérone	HALOTESTIN	UPJOHN	1961	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	id.
Testérone (carbonate mixte d'hexahydrobenzyle)	LONTANYL	ROUSSEL	1964	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	id.
Drostanolone	PERMASTRIL	CASSENNE	1969	carcinome mammaire disséminé	id.
Mestérone	PROVIRON	SCHERING	1975	utilisation unique chez l'homme	
Testostérone hexadrobénzoate et trans hexadrotéré- phtalate mixte de N butyle)	STERANDRYL- Retard 250 mg	ROUSSEL	1957	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	GROSSESSE : femme enciente ou susceptible de le devenir en raison des risques virilisants sur la femme et le fœtus .
Testostérone (heptylate de)	TESTOSTERONE TESTOSTERONE retard	THERAMEX	1955	* utilisation exceptionnelle * aplasie médullaire	id.



D'après EVANS et RILEY in "Teratology", 1980 [88].

3.

Les ŒSTROGENES

3. Les œstrogènes

En 1971, les auteurs américains ont découvert qu'il existait une association significative sur le plan statistique, entre l'ingestion de diéthylstilbestrol par la mère durant la grossesse, et la survenue d'un cancer génital (l'adénocarcinome à cellules claires du vagin) chez l'enfant de sexe féminin issue de cette grossesse.

Actuellement, la responsabilité de cette molécule est des plus probables, et, de ce fait, ce médicament, et par prudence, tous les autres œstrogènes synthétiques ou "naturels", sont contre indiqués chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

C'est depuis cette découverte que les indications des œstrogènes chez la femme en période de fécondité ont été considérablement restreintes, et que même si certaines persistent en théorie, en pratique la seule indication de traitement prolongé est la contraception.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre général concernant la contraception hormonale, une seule molécule peut-être en cause. Il s'agit de l'ETHYNYLESTRADIOL

3.1. Les expérimentations animales (voir tableau n°2)

3.1.1. Les données des laboratoires

Le laboratoire ROUSSEL ne nous a communiqué aucune étude de tératogénèse faite chez l'animal au cours de la commercialisation de leur spécialité.

3.1.2. Les données bibliographiques

Dans la littérature, les œstrogènes ont été largement étudiés chez l'animal.

* SAULNIER.JL in "médicaments grossesse et allaitement" 1984,[86] conclut que les œstrogènes de synthèse sont tératogènes chez l'animal ; ils provoquent

- des anomalies du système nerveux central,
- des anomalies des yeux,
- des fentes palatines,
- des anomalies cardiaques.

De plus, il y aurait féminisation des fœtus mâles.

* NISHIMURA.H et TANIMURAT in "clinical aspects of the teratogenicity of drugs" 1976 [65] résument les études publiées jusque là.

Ces études concernent surtout les œstrogènes naturels (estrone, estriol, estradiol) et le diéthylstilbestrol. Toutefois, on retrouve :

- malformations nerveuses : spina bifida, anencéphalie ;
- malformations cardiaques ;
- malformations oculaires ;
- malformations glandes mammaires ;
- fentes palatines ;
- cryptorchidisme, hypospadias ;
- augmentation de la mortalité fœtale.

Aucune étude ne concerne spécifiquement l'éthinylestradiol. Nous avons pu retrouver trois autres études :

* MAURRIS J et VAN WAGEMEN G en 1973 [62] ont étudié différents œstrogènes et leur éventuel pouvoir de non implantation d'un œuf fécondé chez des *macaques*. Comme des doses importantes d'œstrogènes sont nécessaires pour avoir 100% de succès, c'est à dire des avortements, des gestations ont été menées à terme.; 6 cas ont été conduits plus particulièrement avec de l'éthinylestradiol.

- ◇ un cas avec 0,02mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour de gestation soit au total 0,12 mg donnant naissance à un mâle, normal
- ◇ un cas avec 0,1 mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour de gestation soit au total 0,6 mg donnant naissance à un mâle normal
- ◇ un cas avec 0,5mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour de gestation soit au total 3mg donnant naissance à une femelle normale
- ◇ un cas avec
 - . 0,5 mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour,
 - . 0,5 mg d'éthinylestradiol du 26^{ème} au 31^{ème} jour,
 - . 0,5 mg/j d'éthinylestradiol du 53^{ème} au 58^{ème} jour,de gestation, soit 3 mg par cycle, donnant naissance à un mâle, normal.
- ◇ un cas avec 0,5mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour de gestation soit 3mg donnant naissance à un mâle, normal.
- ◇ un cas avec 1 mg/j d'éthinylestradiol du 1^{er} au 6^{ème} jour de gestation, soit 6 mg, donnant naissance à une femelle normale.

Il n'y a pas eu de malformation notée, aucune anomalie du vagin n'a été constatée jusqu'à la publication, mais l'administration ne coïncidait pas toujours avec la période d'organogénèse

*YASUDA Y., KIHARA T., NISHIMURA M en 1977 [108] traitent des *souris* du 11^{ème} au 17^{ème} jour de gestation avec 0,02 mg/kg d'éthinylestadiol. A ce stade de la gestation, le sinus urogénital et la plus grande partie du vagin sont formés. Rien n'a été vu macroscopiquement.

- . A 0,01 mg/kg -> 12,5 % de kératinisation de l'épithélium vaginal, avec épaissement, hyperplasie, et diminution de la multiplication cellulaire au niveau du stroma.
- . A 0,02 mg/kg -> 86 % de kératinisation de l'épithélium avec épaissement, hyperplasie et kératinisation dans le lumen ainsi que multiplication cellulaire au niveau du stratum germinatum.

De plus, les auteurs pensent qu'il existe une possibilité de transformation maligne à partir d'une altération du métabolisme des cellules dans le sinus urogénital.

Ils citent Edgen R + collaborateurs 1968, qui ayant donné de l'éthinylestadiol plus tard pendant la gestation chez des *rats*, n'ont pas observé d'anomalies génitales, mais une diminution de la fertilité chez certaines femelles .

La même étude publiée dans Am J Obst and gynecology, montre que la dégénérescence du corps jaune est en corrélation avec la dose d'éthinylestadiol administrée. Cette molécule peut donc avoir des effets néfastes directement sur le développement folliculaire et induire une destruction trop excessive de follicules.

*YASUDA Y., KIHARA T., TAMINURA T. et NISHIMURA T. en 1985 [109], mènent une nouvelle étude chez la *souris*. Ils administrent de l'éthinylestadiol par voie orale aux doses suivantes :

- 0,02 mg/kg
- ou 0,2 mg/kg
- ou 2 mg/kg

du 11^{ème} jour au 17^{ème} jour de la gestation.

- . à 0,02 mg/kg 2 mâles sur 21 présentent des ovotesticules
2 femelles sur 20 présentent une hypoplasie des ovaires
- . à 0,2 mg/kg : 1 mâle sur 15 présente des ovotesticules
1 femelle sur 9 présente une hypoplasie des ovaires
- . A 2 mg/kg : 4 mâles sur 12 présentent des testicules intra-abdominaux
avec persistance des canaux de Müller
2 mâles sur 12 présentent des ovotesticules
1 femelle sur 11 présente une hypoplasie des ovaires.

Rien n'est signalé dans le groupe témoin.

Le traitement a donc induit

chez la femelle :

- une diminution des follicules primordiaux ainsi que des cellules les composants,
- une dégénérescence importante des follicules ;

chez le mâle :

- un développement anormal des testicules et des ovaires conduisant à la formation d'ovotesticules en position femelle ;
- une persistance des testicules dans l'abdomen en position femelle avec des canaux de Muller et de Wolff ;
- un grand nombre de spermatozoïdes au stade prophase ce qui indique que la différenciation dans les tubes séminifères est touchée.

Cette étude décrit donc la dégénérescence des testicules aussi bien que des ovaires des souris fœtus à terme.

Les auteurs citent un grand nombre d'études ayant abouti aux mêmes conclusions après une exposition aux estrogènes prénatalement (Mc Lachlan et Al en 1980, Walken en 1980, Yasuda et Al en 1981, Haney et Al en 1984, Wordinger et Highman en 1984).

3.2. Les données en clinique humaine

3.2.1. Le VIDAL 1987

Dans le dictionnaire VIDAL de 1987, l'éthinylœstradiol ROUSSEL à 10 µg, 50 µg et 500 µg est contre indiqué pendant la grossesse : un pourcentage important d'avortement précoce est dû à des accidents génétiques : un traitement œstrogénique à visée substitutive ne se justifie pas. En outre, il peut être responsable d'adénomatose vaginale chez les filles de mères traitées au cours de la grossesse.

D'autre part, lorsque cette molécule est associée à un progestatif dans les pilules contraceptives, les différentes spécialités sont également toutes contre-indiquées pendant la grossesse.

3.2.2. Les données des laboratoires

Le laboratoire ROUSSEL nous a communiqué qu'à leur connaissance aucun cas de tératogénicité leur avait été rapporté par les médecins prescripteurs.

Cependant, il existe dans la littérature quelques publications d'enquêtes prospectives, rétrospectives et de cas isolés.

3.2.3. Les cas isolés

Ph AUDRA en 1979 [7] conclut en disant que la prescription d'œstrogènes au cours du premier trimestre de la grossesse apparaissait très discutable. Toutefois, l'éthinylestradiol ne semble pas présenter de danger important, mais une action tératogène peut être envisagée au cours du 1^{er} trimestre.

Nous pouvons citer deux publications de cas isolés (voir tableau n°3).

- * COURTINOT B + J BELAISCH 1976 ; il s'agit d'une grossesse avec ablation du corps jaune à la 5^{ème} semaine. Un traitement par de la progestérone et de l'éthinylestradiol (500 mcg/j) de la 11^{ème} à la 19^{ème} semaine de grossesse est instauré. L'enfant naît normal.
- * KONOPKA P et collaborateurs 1978 relatent l'évolution d'une grossesse chez une femme atteinte d'insuffisance antihypophysaire après hypophysectomie à l'iode radio-actif, avec un traitement par de la progestérone et de l'éthinylestradiol (500 mcg/j) du début au 5^{ème} mois de grossesse Il y eut naissance de deux jumeaux, un garçon normal et un enfant ~~dont~~ les suites n'ont pas été communiquées.

3.2.4. Les enquêtes épidémiologiques

a) Les enquêtes rétrospectives (voir tableau n°4)

- * NISHIMURA T. et collaborateurs en 1976 in "Clinical Aspects of teratogenicity of drugs" [65] citent une étude publiée par BIRNBERG et ses collaborateurs en 1952 où ils relevèrent une augmentation des malformations congénitales : 20 cas parmi 2057 patientes soit 0,97%.
- * C Le CALVEZ et MF MASSON en 1977 [53]. L'étude est menée entre 1973 et 1976, comportant 35 enfants exposés au l'éthinylestradiol ou au diéthylstilbestrol : 2 cas d'adénose vaginale sont mis en évidence.
Les auteurs concluent que d'après la comparaison des formules et leurs résultats, le mécanisme d'action de ces deux molécules est identique.
- * J H. SUCHET et collaborateurs 1979 [43] rapportent quatre cas d'enfants exposés âgés de moins de 10 ans. Deux ont des frottis révélant la présence des cellules glandulaires, sans que l'examen cytologique ne permette d'affirmer s'il y a adénose vaginale ou seulement ectopie papillaire cervicale plus ou moins étendue.

b) Les enquêtes prospectives (voir tableau n°5).

* N SPIRA et collaborateurs 1972 [96] mènent une enquête entre 1963 et 1969. Sur 9566 cas, 34 grossesses sont exposées à de l'éthinylestradiol ; seulement un enfant est malformé à la suite de l'exposition à une semaine de grossesse à de l'éthinylestradiol et à un mois de grossesse au distilbène. Cet enfant est porteur d'une fente palatine.

* HEINONEN O P et collaborateurs 1977 [39] conduisent une étude sur plus de 50.000 grossesses. Sur 89 grossesses associées à la prise d'éthinylestradiol, 8 cas de malformations sont recensés, soit un risque relatif global de 1,89.

Pour les malformations cardiaques, le risque se situe à 1,89 ; pour l'hypospadias, il est de 1,60 ; pour les malformations des yeux et des oreilles, il est à 1,71 et, pour le mongolisme, il est à 1,61. La corrélation entre cet œstrogène et la survenue de ces malformation n'a pas été établie.

* Au cours d'une étude prospective publiée par l'INSERM en 1978, 57 grossesses sont associées à la prise d'éthinyl œstradiol .

Un cas de fente palatine est recensé ; la mère a pris un traitement à base de progestérone à 7 jours de grossesse, et du distilbène à 1 mois de grossesse, ainsi que de l'éthinylestradiol entre le 7^{ème} et le 17^{ème} jour de grossesse.

3.3. Conclusion

Toutes les études que nous avons pu recenser n'utilisent pas forcément l'éthinylestradiol à faible dose ; ceci s'explique par le fait que la restriction des indications de cette molécule est récente. Il est impossible de distinguer l'éthinylestradiol des progestatifs dans les différentes études menées sur les contraceptifs oraux, c'est pourquoi nous leur consacrons une partie dans le prochain chapitre pour mieux apprécier le potentiel tératogène de l'éthinylestradiol en tant que composant des contraceptifs oraux.

4.

Les PROGESTATIFS

4. Les progestatifs

Nous allons séparer ce chapitre en deux sous-chapitres : nous verrons d'abord les contraceptifs oraux œstroprogestatifs : en effet, les études ne séparent pas l'éthinylestradiol des progestatifs, et ensuite les progestatifs eux-mêmes.

4.1. Les contraceptifs oraux

4.1.1. Les expérimentations animales (voir tableau n°6)

4.1.1.1. Les combinaisons œstroprogestatives.

a) les données de laboratoire

Le laboratoire CILAG nous a communiqué que lors des études chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été constaté pour la NORETHISTÉRONNE base administrée par voie orale aux doses contraceptives, ainsi qu'aucun cas de masculinisation.

b) les données bibliographiques

Dans la littérature, quelques publications traitent de ce sujet :

◇ LALIT M.AMBANI MD et collaborateurs, en 1977 [6] citent :

- * une étude de SAUNDERS FJ. et ELTON RL. menée en 1967 : le diacétate d'éthinodiol associé au mestranol n'ont pas été trouvés toxiques vis à vis de l'embryon de *rat* et de *lapin* .
- * une étude de SAUNDERS FT menée en 1967 chez le *rat* où aucune tératogénicité n'a été mise en évidence pour l'association noréthynodrel-mestranol.

◇ H.TUCHMAN-DUPLESSIS en 1977 [100] cite une étude effectuée chez le *rat* portant sur l'association norgestrel + éthinylestradiol administrée à des doses 2 à 50 fois supérieures à celles utilisées en clinique humaine.

Cette association est commercialisée en France sous le nom de STEDIRIL®.

Des doses de 10, 25 et 250 mg/kg sont administrées à partir de l'implantation jusqu'à la mise-bas.

La moitié des animaux est sacrifiée avant la mise-bas pour rechercher l'existence de malformations congénitales, l'autre moitié est maintenue en vie et leurs descendants sont examinés jusqu'à la maturité.

L'examen des fœtus ne révèle ni anomalie ni signe de masculinisation. Les nouveaux-nés ont un développement somatique et sexuel normal.

◇ Une autre association non commercialisée en France, Noréthynodrel + Mestranol, a été testée chez le *rat* par TUCHMAN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT en 1971-1972.

Le traitement dans ce cas est institué avant l'accouplement pendant deux mois à la dose quotidienne de 1mg/kg. Puis le groupe est divisé en deux :

*sous-groupe n° 1 où le traitement est continué,

*sous-groupe n° 2 où le traitement est arrêté.

Dans le premier groupe, toutes les rattes avortèrent ; après quinze jours de repos, un deuxième accouplement fut instauré, leur fertilité a été satisfaisante.

Dans le deuxième groupe, la gestation a évolué sans incident.

Les auteurs concluent que chez le rat, des fortes doses d'anticonceptionnels données soit pendant la gestation, soit durant les deux mois qui la précèdent, ne perturbent pas la morphogénèse intra-utérine, ni le développement post-natal ; le fait que la maturité sexuelle et la fertilité des descendants des mères traitées par des œstroprogestatifs ne sont pas modifiées est important à noter, car il fournit une indication rassurante sur la différenciation sexuelle du système hypothalamo-hypophysaire.

Ces résultats conduisent à penser que les anticonceptionnels oraux n'altèrent pas la qualité de l'ovule, ne provoquent pas d'effets tératogènes, et n'interfèrent pas avec la maturation sexuelle des centres nerveux ni avec la différenciation de l'appareil génital externe.

◇ PRAHALADA S. et HENDRICKX A.G. en 1983 [73] résument les données publiées dans la littérature jusque là.

- * En 1966, Takano et Al mènent une étude chez la *souris* où ils testent une association œstroprogestative. Aucun effet tératogène ne fut mis en évidence.
- * En 1967, Saunders et Elton, Edgren et Clancy entreprennent une étude similaire chez le *rat*. Ils arrivent aux mêmes conclusions.
- * En 1967, Saunders et Elton, puis en 1974 Chang, mènent une étude semblable chez le *lapin*. Ils concluent que l'embryoléthalité est inconstante, mais qu'elle est obtenue seulement pour des doses non thérapeutiques.

Les auteurs de la publication en 1983 étudient une molécule non commercialisée en France : le NORLESTRIN® chez le *singe macaque*.

Il s'agit d'une association :

- Noréthindrone : 2,5 mg pour un comprimé ,
- Ethinyl-estradiol : 0,05 mg pour un comprimé.

Ils testent différents dosages de Noréthindrone sur des groupes de trois animaux au cours de trois périodes successives :

- 5 mg, soit 20 fois la dose humaine ;
- 10 mg, soit 40 fois la dose humaine ;
- 25 mg, soit 100 fois la dose humaine ;
- 50 mg, soit 200 fois la dose humaine (seulement pendant la première période).

Les périodes se situent :

- du 21^{ème} au 35^{ème} jour de gestation ;
- du 33^{ème} au 46^{ème} jour de gestation ;
- du 21^{ème} au 46^{ème} jour de gestation.

Cette dernière période correspond à l'organogénèse dans son ensemble.

Le taux de mortalité se situe à 38,5%, (21% chez les témoins). L'incidence des avortements avant le 100^{ème} jour est dose dépendante.

Chez les 16 fœtus vivants , aucune malformation n'est notée.

Les auteurs concluent que cette molécule n'est pas tératogène chez le singe rhésus et que d'autre part, rien n'a été publié dans la littérature.

Leur conclusion plus générale est qu'en extrapolant les données animales aux hommes, les hormones sexuelles combinées ne causent pas de malformation.

◇ HENDRICKX A.G. et ses collaborateurs en 1987 [42] publient une étude menée chez des *macaques* et des *babouins* qui met en cause l'association : acétate de Norethistérone (NEA) + Ethinyl-estradiol (EE).

Les doses utilisées correspondent à :

- 1 fois la dose humaine, (1 x)
- ou 10 fois la dose humaine, (10 x)
- ou 100 fois la dose humaine, (100 x)
- ou 300 fois la dose humaine, (300 x)
- ou 1000 fois la dose humaine, (1000 x).

L'administration par voie orale a lieu entre le 20^{ème} jour et le 50^{ème} jour de gestation.

Chez les deux espèces, la dose 100 x correspond à une augmentation de l'embryoléthalité.

Aucune malformation n'est observée chez les *babouins* pour les doses 1 x, 10 x et 100 x.

Chez les *macaques* , les doses utilisées sont supérieures (100 x, 300 x et 1000 x) et il est noté :

- à 100 x : malformation du squelette (côtes et vertèbres) scoliose.
- à 300 x : deux cas d'augmentation de la distance anogénitale.
- à 1000 x : deux cas de réduction de l'ouverture vaginale.

Des modifications mineures du squelette apparaissent pour toutes les doses, même chez les témoins , et ne sont pas considérées comme significatives.

Les cas de masculinisation sont observés pour des doses extrêmes et tendent à prouver qu'il existe une marge importante de sécurité pour ces substances.

Les auteurs concluent , en s'illustrant d'enquêtes épidémiologiques et de données de laboratoire,

- qu'il n'existe aucune corrélation claire entre l'exposition in utéro aux hormones sexuelles et les malformations non génitales (Schardein 1980, Wilson et Brent 1981, Wisemann et Dodds-Smith en 1984, Katz et Al en 1985).
- et le fait que la virilisation des fœtus femelles apparaisse à des doses excessives, (qui sont embryoléthales et toxiques pour la mère), indique que le risque d'anomalies génitales pour ces composants chez l'homme est minime.

4.1.1.2. Les contraceptifs progestatifs.

a) les données de laboratoire

Le laboratoire ROUSSEL nous indique que pour des doses allant de 0,5mg/kg à 1,5-2,5 ou 5mg/kg de Norgestriénone chez le lapin , le rat et la souris , il est apparu de rares cas de malformations spontanées :

- chez le lapin à 0,5 mg/kg un cas d'hydrencéphalie et un cas de voûte du palais non fermé
- chez la souris à 2,5 mg/kg un cas de voûte du palais non fermé.

b) les données bibliographiques

◇ LALIT M-AMBANI M.D.et Al en 1977 [6], citent Andrew F.D.et Al qui ont mené une étude comparative des contraceptifs en 1973 :

- chez la souris des cas : de pied-bot, de fente palatine, d'exencéphalie, d'hydrocéphalie, d'hémorragie abdominale, de retard de croissance, d'affection urogénitale, d'ossification anormale des côtes , du sternum et du crâne, de duplication partielle des reins;
- chez le rat, les cas d'exencéphalie et de fente palatine ne sont pas trouvés.

Ce sont les seuls cas en notre possession.

4.1.2. Les données en clinique humaine

4.1.2.1. Les combinaisons œstroprogestatives.

a) Le dictionnaire VIDAL

Le dictionnaire VIDAL 1987 indique que la grossesse est une contre-indication absolue pour toutes les spécialités recensées.(Cf tableau)

b) Les données des laboratoires

◇ Le laboratoire ORGANON nous a communiqué qu'aucun cas de malformation n'a été rapporté sous VARNOLINE®; cependant , il ne peut garantir à 100% l'inocuité de sa spécialité sachant qu'il existe dans la littérature des cas d'ambiguïté sexuelle et de malformation générale.

Toutefois , la spécialité en cause est très peu androgénique , ce qui tend à minimiser le risque d'ambiguïté sexuelle.

◇ Le laboratoire CILAG nous indique qu'il n'a jamais été notifié de cas de malformation sous TRIELLA®.

Il nous a fait parvenir les résultats d'une enquête faite pendant la phase IV de commercialisation du produit.

Le Docteur François PETERLONGO a dépouillé 24 199 observations, et cette étude a fait apparaître 45 cas de grossesse.

Parmi les 42 patients ayant reçu TRIELLA pendant leur début de grossesse , il y a eu :

- 4 accouchements , soit 9,5% , 3 garçons et une fille , tous normaux ;
- 13 interruptions volontaires de grossesse , soit 31% ;
- 2 fausses-couches , soit 4,8% ;
- 23 évolutions inconnues , soit 54,8%.

On ne peut rien conclure du trop petit nombre d'évolutions connues.

◇ Les laboratoires WYETH-BYLA nous informent que la fréquence des malformations n'a pas été trouvée plus grande chez les femmes ayant reçu une contraception avant d'être enceinte ou l'ayant continuée en début de grossesse.

c) Les articles généraux

Dans la littérature, un grand nombre d'articles sont publiés dans ce domaine. Nous allons nous référer aux articles généraux et ou récents.

◇ H.TUCHMANN-DUPLESSIS et Al en 1972 [99] concluent qu'en ce qui concerne le développement intra-utérin, la majorité des observations suggèrent que les anticonceptionnels n'exercent pas d'effet nocif sur la morphogénèse intra-utérine , ou sur la différenciation des organes génitaux externes. Ils n'ont pas d'effet tératogène et ne provoquent pas de masculinisation. Pour ce qui est de leur action sur le développement post-natal et les éventuels effets nocifs sur le système hypophyso-hypothalamique , les craintes ne sont pas justifiées.

◇ B.ACHARD en 1978 [2] conclut qu'en cas de prise intempestive de "pilule" lors d'une grossesse méconnue, le risque est minime , mais il faut l'exposer clairement au couple.

◇ L.SCHNEIDER en 1978 [90] indique qu'il n'est certes pas recommandable de prescrire la pilule à une femme enceinte , mais on peut cependant dire que le risque malformatif que comporte un début de grossesse sous contraception œstroprogestative orale est suffisamment minime, sinon négligeable , pour ne pas justifier à lui seul l'interruption de cette grossesse.

◇ J.G.WILSON et R.L.BRENT en 1981 [105] concluent que, si un risque existe après une exposition pendant la grossesse aux contraceptifs oraux, il est très petit , voire inexistant.

◇ L'O.M.S. [69] a publié un rapport en 1981 faisant la synthèse des différentes enquêtes publiées jusqu'alors. Les auteurs concluent qu'après avoir mis de côté les études ayant des insuffisances méthodologiques, la plupart des rapports indiquent que le risque relatif est voisin de 1 pour l'ensemble des malformations majeures, et que, pour celles qui montrent une augmentation de celui-ci, il reste toutefois faible. Le groupe scientifique pense que les faits invoqués à l'appui d'un accroissement du risque malformatif ne sont pas probants. A supposer que de tels risques existent, ils les situent comme étant très faibles.

◇ L'ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN en 1983 [38] informe que le risque de malformations après une dose faible de progestatifs et d'œstrogènes est faible, bien que les données soient contradictoires. Il cite un rapport de la "World Health Organisation de 1981" qui conclut que les contraceptifs oraux utilisés dans le mois avant la conception n'affecte pas le fœtus, et qu'une défaillance de cette méthode peut augmenter faiblement le risque d'avortement spontané.

◇ A.EDGREN en 1983 [20] pense que les contraceptifs oraux utilisés en tant que tels et interrompus avant la grossesse, ne paraissent pas dangereux pour une éventuelle conception, et que l'usage par inadvertance au début d'une grossesse ne semble concorder qu'avec une très faible augmentation des anomalies.

◇ J.L.SAULNIER en 1984 in "Médicaments grossesse et allaitement" [86] résume les données ainsi : l'utilisation des associations œstroprogestatives alors que la grossesse est méconnue, est problématique. "Un taux de malformations anormalement élevé est signalé dans la moitié des études prospectives ou rétrospectives. Elles sont situées :

*au niveau des membres,

*au niveau cardiaque,

*au niveau du squelette et du système nerveux central.

L'association de ces anomalies est connue sous le nom de VACTEL. L'apparition d'hépatoblastome et de fistules trachéo-œsophagiennes est possible."

◇ J.Y.GUICHOUX in "Bilan médical des traitements œstroprogestatifs" en 1983 [32] conclut que :

- "* peu d'études mettent en cause les contraceptifs oraux parmi les traitements hormonaux. La plupart des auteurs les disculpent.
- * d'autres thérapeutiques pourraient être incriminées.
- * aucune élévation des malformations fœtales n'a suivi l'expansion du marché de la contraception orale.
- * aucune anomalie fœtale spécifique n'est apparue.

Le risque tératogène des contraceptifs oraux n'a donc pu être établi jusqu'en 1983."

◇ A.BERGERET-A.C.PONCHON-E.LOUP en 1984 [11] ont fait le point sur les contraceptifs oraux et ils concluent que la poursuite accidentelle de la contraception orale -(vu les dosages des pilules actuelles)- ne permet pas de redouter un accroissement du risque relatif malformatif pour l'enfant à naître.

◇ J.L.SIMPSON M.D. en 1985 [95] est capable de conclure que les méthodes contraceptives ne doivent pas poser de risque fœtal substantif. En effet, il n'y a pas de réelle évidence prouvant que les contraceptifs oraux sont tératogènes ou mutagènes. S'il est vrai que certains progestatifs (19-Nortestostérone: Noréthistérone et Norgestrel probablement) peuvent viriliser les fœtus femelles quand ils sont administrés à hautes doses pendant la période vulnérable de la grossesse, les doses requises sont considérablement en excès par rapport à celles présentes dans les contraceptifs oraux que les femmes ingèrent sans savoir qu'elles sont enceintes. C'est pourquoi il pense que des grossesses liées à la défaillance d'une contraception orale ne sont pas associées à une augmentation du risque de malformations.

◇ I.WEBER et J.FABRE [104] pensent que les pilules contraceptives actuellement utilisées ne semblent pas exposer à des malformations en cas d'échec ou de prise pendant un début de grossesse méconnu. Ils se demandent si les progestatifs synthétiques (norstéroïdes) pris en pareil cas peuvent provoquer une virilisation chez les fillettes, mais cette éventualité n'est pas prouvée pour de faibles doses. Ils concluent qu'il s'agit là d'un domaine où il est difficile d'obtenir des certitudes absolues.

d) Les cas isolés

Nous ne possédons pas de cas isolés, mais les enquêtes épidémiologiques sont nombreuses.

◇ J.L.SCHARDEIN en 1980 [88] résume dans un tableau les différents cas concluant à l'absence de relation entre l'utilisation de combinaison œstroprogestative et de malformations éventuelles.

D.C.I.	Références	Année	Cas
Norethindrone œstrogène	THIERSTEIN et collaborateurs	1962	644
	RICE-WRAY et collaborateurs	1962	
	GOLDZIEHER et collaborateurs	1962	
	CAMERON et WARREN	1965	
	KOURIDES et KISTNER	1968	
	LARSON-COHN	1970	
	KULLANDER et KALLEN	1976	
	HEINONEN et collaborateurs	1977	
Norgestrel œstrogène	KOURIDES et KISTNER	1968	78
	HERNANDEZ-TORRES et		
	SATTERTHWAITE	197	

e) Les enquêtes épidémiologiques

Δ Les enquêtes rétrospectives

◇ PETERSON WF et ses collaborateurs en 1969 [71] ont publié une étude se déroulant de novembre 1967 à juillet 1968 sur 1141 patients.

395 femmes étaient sous contraception orale ; 15 femmes ont été enceintes sous pilule. Tous les enfants sont nés normaux.

◇ ROBINSON S.C..M.D. en 1971 [80] mène une étude sur 1250 enfants nés de mères utilisant des contraceptifs oraux.

46 patientes ont été enceintes alors qu'elles prenaient la pilule ; l'exposition est variable : une moyenne de 2,5 mois allant de 15 jours à 5 mois.

18 enfants sont nés malformés, soit à peu près 2%.

◇ NORA J.J. et NORA A.H.[67] conduisent une étude portant sur 224 patients ayant eu une malformation cardiaque congénitale.

20 enfants ont été exposés à une association œstroprogestative pendant la cardiogénèse tandis que seulement 4 enfants sur 262 dans le groupe témoin possèdent une atteinte des gros vaisseaux avec transposition.

Ils recensent aussi 10 patients ayant des malformations multiples appelées VACTEL (vertébrale, anale, cardiaque, trachéale, œsophagiale, et aussi des membres) dont 8 ont été exposés aux œstroprogestatifs, ou progestatifs seuls, pendant l'embryogénèse.

Les auteurs indiquent que les défaillances des études rétrospectives sont reconnues et qu'une étude prospective ayant un protocole précis doit être entreprise avant de pouvoir conclure définitivement.

◇ MULVIHILL J.J. et ses collaborateurs en 1974 [105] publient une étude recensant 88 patients entre 1968 et 1973 ayant une transposition des gros vaisseaux. Parmi ces enfants, 4 ont été exposés aux hormones (sans précision) pendant le premier trimestre de la grossesse. Ils concluent que l'association n'est pas significative.

◇ YASUDA M. MILLER J.R. en 1975 [105] ont recensé 135 cas de malformations cardiaques dont 58 correspondant à des mères qui ont été sous hormonothérapie pendant la grossesse, soit 5,2%. Dans la série témoin, le taux se situe à 4,3%.

◇ ORTIZ-PEREZ HE. et ses collaborateurs en 1978 [70] recensent 5465 femmes entre 1961 et 1965 à Porto Rico, âgées de 21 à 39 ans. 2741 femmes utilisent des contraceptifs oraux, et 2724 sont des témoins
223 naissances sont enregistrées : 103 sous pilule,
120 chez les témoins.

Les enfants sont suivis pendant 6,1ans quand ils ont été exposés in utero aux contraceptifs et 6,2 ans chez les mères témoins.

Parmi les 103 enfants exposés, 11 ont eu des malformations, soit 10,7%.

Parmi les 120 enfants témoins, 20 ont été malformés, soit 16,7%. Les auteurs pensent que la différence n'est pas significative.

◇ ROTHMAN K.J. et ses collaborateurs en 1978 [84] envoient un questionnaire à 97 364 femmes dans 15 régions autour de BOSTON.

Ils obtiennent 66 000 réponses dont 19 887 correspondent à des utilisatrices de contraceptifs oraux.

Sur 5535 femmes utilisatrices d'œstroprogestatifs pendant 3 ans avant la conception, 1448 sont enceintes après une interruption courte. 4,3% de malformations dont 0,55% de malformations majeures sont enregistrées. Dans le groupe témoin des femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs oraux, le taux de malformations se situe à 3,3%. Les auteurs concluent qu'il doit être raisonnable de penser qu'il n'y a pas un grand risque de malformation après l'utilisation d'œstroprogestatifs.

◇ LORBER C.A. et ses collaborateurs en 1979 [56] recensent 91 patients, sur une période de dix mois, ayant des anomalies congénitales.

4 ont été exposés aux contraceptifs oraux pendant la grossesse :

- deux cas : Norgestrel et Ethinylestradiol jusqu'au terme,
- deux cas : contraceptif oral indéterminé pendant six semaines dans le premier cas, pendant 8 à 12 semaines dans le second.

Les fœtus ont été occasionnellement exposés à divers médicaments: vitamines, laxatifs, tranquillisants mineurs, antibiotiques, anti inflammatoires non stéroïdiens. Il est donc impossible d'en tirer des conclusions.

◇ J. LEJEUNE et M. PRIEUR en 1979 [54] ont recensé 730 cas de trisomie 21.

23% des mères ont utilisé des contraceptifs oraux et les ont arrêtés:

- il y a moins de six mois pour 83 cas,
- il y a plus de six mois pour 82 cas.

Un tiers des femmes utilisent une association comprenant :

- * Norgestrel 0,5 mg
- * Ethinyl estradiol 0,05 mg.

Les auteurs concluent qu'il existe une corrélation entre l'utilisation de contraceptifs oraux et la trisomie 21, mais que l'excès est significatif seulement pour la classe d'âge de 30 à 38 ans si le délai entre l'arrêt de la pilule et la conception de l'enfant est court, et si l'utilisation avant la conception a été prolongée.

◇ ALBERMAN E. et ses collaborateurs en 1980 [5] ont publié une étude menée en Angleterre et au Pays de Galles comprenant 5992 femmes dont 3579 utilisatrices de contraceptifs oraux et 2013 témoins.

Le taux de malformations après exposition se situe à 0,52% tandis que chez les témoins, le taux est de 0,31%. Les auteurs concluent que même s'il existe un risque après utilisation des contraceptifs oraux, il doit être très faible.

◇ JANERICH D.T. et ses collaborateurs en 1980 [105] mènent une étude à New York : 715 femmes utilisent des contraceptifs oraux, et ils choisissent 715 témoins. Le risque de malformation majeure est de 2,0.

Diverses expositions sont retrouvées :

- la conception a lieu pendant la prise de pilule ou juste après utilisation de la pilule;
- la pilule est utilisée juste après les dernières règles;
- la conception a lieu pendant le premier cycle sous contraception;
- la conception a lieu après au moins un cycle sous pilule. Dans ce dernier cas, le risque est de 1,0.

◇ Le Rapport de l'OMS en 1981 in "Effet des hormones sexuelles femelles sur le développement du fœtus et la santé de l'enfant " [69] présente une synthèse faite par BRACKEN M.B. et ses collaborateurs en 1978.

Ils détaillent les malformations recensées ainsi que leur probabilité :

- Hémangione : 46 cas, soit 2,2%, probabilité = 1,0
- Hernie inguinale : 154 cas, soit 2%, probabilité = 1,1
- Anencéphalie : 81 cas, soit 4,9%, probabilité = 3,0
- Transposition de gros vaisseaux : 53 cas, soit 3,8%, probabilité = 2,3
- Communication interauriculaire et interventriculaire : 200 cas, soit 4%, probabilité = 2,2
- Valvules cardiaques : 47 cas, soit 4,3%, probabilité = 2,7
- Autres malformations cardiaques : 85 cas, soit 2,4%, probabilité = 1,3
- Fente labiopalatine : 38 cas, soit 2,6%, probabilité = 1,4
- Fistule trachéo-œsophagienne : 48 cas, soit 4,2%, probabilité = 2,3
- Pied bot : 66 cas, soit 4,6%, probabilité = 2,6
- Mongolisme : 52 cas, soit 3,9%, probabilité = 2,2
- Divers : 269 cas, soit 1,1%, probabilité = 0,6

(Le pourcentage correspond à l'exposition aux contraceptifs oraux in utero, et la probabilité correspond au risque de rencontrer des anomalies chez les enfants exposés par rapport à celui observé chez les sujets non exposés).

Ce rapport indique que le risque relatif est voisin de 1 pour l'ensemble des malformations majeures, et que dans les cas où celui-ci est augmenté, il reste toutefois faible.

◇ HADJI GEORGIU E. et ses collaborateurs en 1982 [33] ont mené une étude à Athènes portant sur 15 535 femmes entre 1975 et 1977.

0,58% de malformations cardiaques congénitales ont été trouvées, correspondant à 91 enfants.

Le taux de malformations imputables aux œstrogènes et progestatifs en association se situe à 2,13%.

◇ LINN S. et ses collaborateurs en 1983 [55] n'ont pas observé de corrélation entre l'échec d'une contraception orale et la fréquence des malformations après étude de 12 440 cas.

◇ KASAN PN. et ANDREWS J. en 1986 [49] ont mené une étude entre Janvier 1974 et Juin 1976 comprenant 10 479 enfants au Pays de Galles.

Les mères ont été séparées en deux groupes :

- 2859 soit 27,3% ont utilisé les contraceptifs oraux dans les trois mois précédant les dernières règles.

- 7620 soit 72,7% n'utilisent pas de contraceptifs pendant cette même période.

L'incidence des anomalies congénitales se situe à 2,83% dans le groupe exposé, contre 2,95% dans le groupe témoin.

De même, les anomalies du tube neural dans le groupe exposé sont de 0,63% contre 0,25% dans le groupe témoin. Seul dans le dernier cas, la différence est significative, mais au Pays de Galles il existe une haute incidence de malformations neuronales.

◇ E.J. LAMMER et ses collaborateurs en 1986 [52] ont étudié 224 730 nouveau-nés entre 1970 et 1979.

38 mères ont exposé leur fœtus à une association œstroprogestative, dont 28 à des contraceptifs oraux.

Aucune association significative n'a été établie entre l'exposition et les malformations éventuelles.

◇ KRICKER A. et ses collaborateurs en 1986 [50] ont recensé 155 cas de malformations des membres en Australie ; 11 cas de malformations transverses et 7 cas de malformations longitudinales peuvent être associés à la prise de contraceptifs oraux pendant les deux premières semaines et jusqu'au 5^{ème} mois de la grossesse. Le risque relatif se situe à 16,6.

Δ Les enquêtes prospectives

◇ HARLAP S. et ses collaborateurs en 1975 [34] suivent des femmes enceintes entre 1966 et 1968. Ils trouvent 432 enfants nés après une exposition in utéro aux œstrogènes et aux progestatifs.

Le taux de malformations majeures est de 10,88% tandis qu'il est de 7,76% dans le groupe témoin.

* 274 enfants ont été exposés aux progestatifs seuls; le taux de malformations est de 12,77%.

* 9 enfants sont nés après "pilule" ou test de grossesse sans qu'il se soit révélé une malformation.

Parmi les malformations observées, on trouve un nombre anormal de malformations cardiaques et de malformations des gros vaisseaux.

Ils citent J.P. SULLIVAN et ses collaborateurs qui en 1974 ont décrit un petit excès (non significatif) de malformations des organes des sens et des organes sexuels (cryptorchidisme, hypospadias) chez les enfants issus de femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux.

◇ NORA J.J. NORA AH. en 1976 [66] étudient une série de 100 cas d'enfants nés après une exposition in utéro durant le premier trimestre de la grossesse. 73 des 100 patients font partie du groupe témoin.

Les malformations trouvées sont :

- 4 cas d'anomalies cardio-vasculaires majeures,
- 1 cas d'anomalies du squelette,
- 1 cas d'anomalies gastro-intestinale,
- 1 cas d'anomalies génito-urinaire,
- 2 cas de problèmes neurologiques importants,
- 9 cas de malformations mineures (cardio-vasculaire, squelette, génito-urinaire).

En ce qui concerne le "VACTERL", c'est-à-dire l'association des malformations : vertébrales, anales, cardio-vasculaires, trachéo-œsophagiennes, rénales, membres , les données prospectives semblent confirmer que l'exposition maternelle aux hormones dans leur ensemble, multiplie par 2 à 4 le risque malformatif par rapport à celui trouvé dans la population générale.

Toutefois, les auteurs pensent intuitivement que le risque de malformations après exposition in utéro est très faible.

Les mêmes auteurs ont publié en 1978 une étude reprenant celle précitée: 118 femmes ont utilisé une association œstroprogestative pendant la grossesse entre 1973 et 1976. 11 enfants sont malformés, mais il y a trop peu de cas pour pouvoir dire que l'association est significative; De plus il n'est pas évident que cela soit en relation avec une malformation anatomique ou fonctionnelle induite pendant le premier trimestre.

◇ HEINONEN O.P. et ses collaborateurs en 1977 [39] citent une étude conduite par le "Collaborative Perinatal Project" comprenant 50 282 mères entre 1958 et 1965 aux Etats Unis.

Des malformations cardiaques apparaissent chez 404 enfants dont 41% sont morts.

1042 femmes utilisent des hormones, dont 438 une association œstroprogestative (42%) ; dans 278 cas il s'agit de contraceptifs oraux.

Sur les 1042 enfants exposés, 19 ont une malformation cardiaque, soit 1,82%, tandis que dans le groupe témoin, le taux est de 0,78%. Ceci donne un risque relatif à 2,3. Quand on ajuste le risque, il devient 2,1, ce qui n'est statistiquement pas significatif. Pour les contraceptifs oraux seuls, il se situe à 2,4.

L'association malformation- exposition est possible si l'administration se fait pendant la période où le cœur est en plein développement, c'est- à - dire pendant le deuxième et le troisième mois de grossesse. L'exposition après le quatrième mois n'est plus compatible avec ce type de malformations.

Les auteurs concluent qu'une telle association doit être confirmée.

Ces mêmes auteurs ont publié un livre en 1982 : BIRTH DEFECTS AND DRUGS IN PREGNANCY . Ils évaluent le risque des contraceptifs oraux à 0,97 pour les malformations générales, à 2,41 pour les malformations cardiaques et à 2,66 pour l'hypospadias.

◇ SAVOLAINEN E. et ses collaborateurs en 1981 [87] ont étudié 3002 femmes avec malformations entre 1967 et 1976 en Finlande.

Parmi ces femmes, 930 utilisent un moyen de contraception dont 71,8% des contraceptifs. Un échantillon témoin de 945 femmes, dont 72,6% utilisent des contraceptifs oraux a été sélectionné.

Aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes. Le risque relatif des contraceptifs oraux a été évalué à 0,95 avec un intervalle de confiance de 95%.

Les auteurs concluent que leur étude va dans le même sens que celle du Royal College of General Practitioners en 1976, et que les contraceptifs oraux n'ont pas d'effets tératogènes visibles pour l'enfant.

◇ GUICHOUX J. Y. en 1983 in "Bilan médical des traitements

œstroprogestatifs" [32], cite plusieurs études :

* SPIRA en 1972 n'a fait apparaître aucune différence dans le taux de malformations des enfants de mères non traitées et de celles sous contraceptifs oraux.

* L'Oxford Family Planning Association par VESSEY en 1979, indique que les contraceptifs oraux pris accidentellement en début de grossesse n'ont pas fait la preuve de leur tératogénicité et que si un risque existe, il est vraisemblablement minime.

◇ ORTIZ-PEREZ en 1979 [70] conduit une étude et trouve des anomalies dans 10,7% des cas dans le groupe contraception, contre 16,7% dans le groupe témoin.

◇ KAZAN en 1980 [49] n'a pas trouvé de différence dans les malformations fœtales en général entre les utilisatrices (2,83%) et les non-utilisatrices (2,95%) de contraceptifs oraux, à partir de 10 479 naissances enregistrées entre Janvier 1974 et Juin 1976.

◇ WISEMAN R.A. et ses collaborateurs en 1984 [106] réévaluent l'étude de Heinonen O.P. de 1977 et concluent que les données des groupes réévalués (1042 cas et 1023 témoins) ne montrent pas d'association significative entre les malformations cardiaques et les hormones prises pendant la période critique de cardiogénèse (19^{ème} jour - 50^{ème} jour).

◇ HARLAP S. et ses collaborateurs en 1985 [35] étudient 33 545 naissances en Israël.

597 enfants ont des malformations, dont 1,78% sont majeures et 12,06% sont mineures.

30% des femmes ont utilisé les contraceptifs oraux pendant cinq mois avant la conception, 2,4% les ont continués pendant la conception.

Le risque est considéré comme faible, et les malformations majeures ne sont pas augmentées par la prise de contraceptifs oraux avant et pendant la grossesse.

Ainsi, le risque se situe entre 0,5 et 1,5 s'ils sont utilisés durant le même mois que la conception ; il se situe entre 0,7 et 2,5 s'ils sont utilisés après la conception.

Les auteurs ne font pas de relation entre les contraceptifs oraux et les malformations des membres, l'atrésie œsophagienne et anale.

En ce qui concerne le VACTERL, ils considèrent le risque nul.

Ils pensent qu'il n'y a pas augmentation de cryptorchidisme.

Les auteurs semblent donc tous être en accord pour dire que si un risque de malformation existe avec les contraceptifs œstroprogestatifs, celui-ci est minime et qu'un avortement thérapeutique ne peut être justifié par les données de la littérature.

4.1.2.2. Les contraceptifs progestatifs

a) Le dictionnaire VIDAL

Le dictionnaire VIDAL 1987 indique que l'utilisation des différentes spécialités est contre-indiquée en cas de suspicion de grossesse, mais qu'aucune malformation fœtale n'a été observée chez un nombre limité de femmes ayant poursuivi le traitement pendant la grossesse.

b) Les données des laboratoires

Les laboratoires fabricants ne nous ont pas fait connaître leur expérience dans ce domaine.

c) Quelques articles

Dans la littérature, peu d'articles spécifiques ont été publiés.

◇ J.RAVN en 1975 [76] a suivi 16 femmes traitées par 0,5mg/j de lynestrenol (EXLUTON®) en traitement continu au Danemark.

6 femmes ont été enceintes pendant la 6ème semaine d'arrêt du médicament.

3 femmes ont été enceintes après 3 mois d'arrêt du traitement.

7 femmes ont conçu un enfant après 8 semaines d'arrêt du traitement.

Tous les enfants sont nés à terme et normaux.

L'auteur pense que l'échantillon est trop petit pour pouvoir conclure fermement.

◇ S. GRAHAM et I.S. FRASER en 1982 [30] ont publié un article général sur les micropilules.

Les auteurs concluent qu'aucun cas d'anomalie congénitale n'a été rapporté chez des femmes qui ont pris leur micropilule au moment de la conception. Il apparaîtrait qu'à l'arrêt de la micropilule, il n'y ait pas de délai avant la reprise de la fertilité.

◇ JL . SAULNIER en 1984 in "Médicaments grossesse et allaitement"[86], pense que le risque de virilisation du fœtus femelle est écarté depuis que les progestatifs de synthèse responsables de cette malformation sont utilisés à dose considérablement réduite.

En conclusion, nous pouvons dire que les auteurs semblent tous être d'accord pour prétendre que le risque de malformations congénitales à la suite de la prise accidentelle d'un contraceptif oral pendant la grossesse est minime.

- liste des CONTRACEPTIFS ŒSTROPROGESTATIFS commercialisés en FRANCE -
(VIDAL 1987)

D.C.I.	Spécialité	Laboratoire	Année de commerc ^{on}	TYPE	Contreindication absolue
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	ANOVLAR®	SCHERING	1966	Normodosé monophasique	pas au Vidal
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	GYNOSTAT®	BOUCHARA	1975	Normodosé monophasique	pas au Vidal
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	GYNOVLANE®	SCHERING	1971	Normodosé monophasique	Grossesse
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	MILLI- ANOVLAR®	SCHERING	1968	Normodosé monophasique	Grossesse
Lynestrénol Ethinylestradiol	OVARIOSTAT®	ORGANON	1975	Normodosé monophasique	Grossesse
Diacétate d'Ethinodiol Ethinylestradiol	OVULENE 50®	SEARLE	1971	Normodosé monophasique	Grossesse
Norgestriénone Ethinylestradiol	PLANOR ®	ROUSSEL	1967	Normodosé monophasique	Grossesse
Norgestrel Ethinylestradiol	STEDIRIL®	WYETH-BYLA	1975	Normodosé monophasique	Grossesse
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	GYNOPHASE®	SCHERING	1974	Normodosé monophasique	Grossesse
Lynestrénol Ethinylestradiol	OVANON®	ORGANON	1969	Normodosé séquentiel	Grossesse
Lynestrénol Ethinylestradiol	PHYSIOTAT®	ORGANON	1976	Normodosé séquentiel	Grossesse
Lévonorgestrel Ethinylestradiol	MINIDRIL®	WYETH-BYLA	1976	Minidosé monophasique	Grossesse
Noréthistérone Ethinylestradiol	ORTHONOVUM®	CILAG	1981	Minidosé monophasique	Grossesse
Lynestrénol Ethinylestradiol	OVAMEZZO®	C C D	1980	Minidosé monophasique	Grossesse
Acétate de Noréthistérone Ethinylestradiol	TRENTOVLANE®	SCHERING	1975	Minidosé monophasique	Grossesse
Désogestrel Ethinylestradiol	VARNOLINE ®	ORGANON	1984	Minidosé monophasique	Grossesse
Lévonorgestrel Ethinylestradiol	ADEPAL®	WYETH-BYLA	1976	Minidosé biphasique	Grossesse
Acétate de noréthistérone Ethinylestradiol	MINIPHASE®	SCHERING	1977	Minidosé biphasique	Grossesse
Noréthistérone Ethinylestradiol	TRIELLA®	CILAG	1984	faiblement dosé triphasique	Grossesse
Lévonorgestrel Ethinylestradiol	TRINORDIOL ®	WYETH-BYLA	1986	Minidosé triphasique	Grossesse
Acétate de cyprotérone Ethinylestradiol	DIANE®	SCHERING	1982	Normodosé monophasique	Grossesse

- liste des CONTRACEPTIFS PROGESTATIFS MICRODOSES
commercialisés en FRANCE -
(VIDAL 1987)

D.C.I.	Spécialité	Laboratoire	Année de Commercial ^{on}	Type	Contre-indication
Lynestrénol	EXLUTON®	ORGANON	1978	microdosé progestative continu	suspicion de grossesse
Lévonorgestrel	MICROVAL®	WYETH-BYLA	1978	microdosé progestative continu	suspicion de grossesse
Noréthistérone acétate	MILLIGYNON®	SCHERING	1978	microdosé progestative continu	suspicion de grossesse
Norgestriénone	OGYLINE®	ROUSSEL	1980	microdosé progestative continu	suspicion de grossesse

4.2. Les Progestatifs

Les indications thérapeutiques des progestatifs visent à corriger une insuffisance lutéale responsable notamment de :

- **syndrome prémenstruel,**
- **irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation,**
- **mastopathies bénignes, mastodynies,**
- **préménopause,**
- **et pour certains d'entre eux, insuffisance lutéale au cours de la grossesse.**

Les progestatifs appartiennent à 4 groupes de stéroïdes :

- 1- la progestérone naturelle
- 2- les progestatifs de synthèse assimilables à la progestérone naturelle
- 3- les progestatifs de synthèse dérivés de la 17.hydroxyprogestérone et méthylprogestérone (NOR. Progestérone)
- 4- les progestatifs de synthèse norstéroïdes.

(voir le tableau ci-joint pour les spécialités)

Les substances appartenant aux deux derniers groupes présentent une affinité vis à vis des récepteurs androgéniques se comportant soit comme des agonistes partiels soit comme des antagonistes, et présentent de ce fait une potentialité tératogène.

Seuls la progestérone naturelle et les progestatifs de synthèse assimilables à la progestérone naturelle, peuvent être administrés en cas de stérilité par insuffisance lutéale, ou menace d'avortement, ou prévention d'avortements à répétition par insuffisance lutéale prouvée. Un traitement progestatif n'est en effet justifié que dans les rares cas où l'insuffisance en progestérone paraît responsable. En effet, un pourcentage important d'avortements précoces sont dus à des accidents génétiques, et dans ce cas, un traitement progestatif ne ferait que retarder l'évacuation spontanée de l'œuf. Il apparaît donc qu'il existe des indications à l'utilisation de la progestérone pendant la grossesse mais qu'elles gardent un caractère discutable pour certains.

Un fœtus peut donc être exposé, soit accidentellement, soit volontairement, aux progestatifs selon que la femme est traitée avant ou pendant sa grossesse.

Un certain nombre de progestatifs de synthèse, utilisés en cures courtes de trois jours, associés à un œstrogène, ont été employés comme tests de grossesse. cette pratique est maintenant périmée, mais elle a permis de définir la tératogénicité de norstéroïdes (les études ne seront pas citées).

4.2.1. Les expérimentations animales

- a) les données de laboratoire

- ◇ Le laboratoire DUPHAR nous indique que la dydrogestérone (DUPHASTON®) a été testée chez le *rat* et le *lapin*. La molécule n'affecte en aucune façon la fertilité, l'embryologie et le développement fœtal ainsi que la maturation sexuelle post-natale.
- ◇ Le laboratoire ROUSSEL nous informe que les essais de tératogénèse de la démégestone (LUTIONEX®) se sont effectués sur trois espèces animales : *Souris, Rat, Lapin*.. Les rattes et les souris ont été traitées aux doses de 5 et 25 mg/kg, tandis que les lapines, en raison de la très grande activité du produit ont été traitées à des doses comprises entre 0,2 et 2mg/kg.
- Ces doses sont cependant 10 à 100 fois supérieures à la posologie humaine.
- Seulement chez la souris, un effet abortif à forte dose a été constaté; ceci est également vu avec la progestérone.
- Quelques cas de malformations spontanées ont été constatés chez le lapin, des anomalies du tractus génital ont été observées :
- un aspect atypique du vagin
 - persistance de vestiges de canaux de Müller chez un fœtus mâle
 - persistance de canaux de Wolff chez un seul fœtus femelle
- Ces anomalies s'observent également avec la progestérone et paraissent être dues aux effets antiandrogènes et antioestrogènes des progestatifs à haute dose.
- ◇ Le laboratoire THERAMEX nous informe que l'acétate de nomégestrol (LUTENYL®) est une molécule fortement progestative qui ne possède pas d'activité androgène. Elle se révèle incapable de masculiniser le fœtus femelle du *rat*. SUCHOWSKY et ses collaborateurs n'ont trouvé aucune action de ce type avec les dérivés de la 19. Nor progestérone.
- La molécule a une activité progestative 4 fois plus forte que la médroxyprogestérone chez le lapin. Son absence d'activité masculinisante à 10mg/j laisse présager une sécurité d'emploi importante
- ◇ Le laboratoire SEARLE nous dit que les études effectuées chez la *ratte* et la *lapine* n'ont montré aucune action tératogène pour le diacétate d'Ethinodiol (LUTOMETRODIOL®). Par contre ANDREW et ses collaborateurs font état d'un effet tératogène chez la souris avec des doses fortes (20 fois la dose thérapeutique), mais dans cet abstrat ne sont pas précisées les autres conditions.
- ◇ Le laboratoire LEO nous indique qu'il n'y a pas eu d'anomalies fœtales chez les *rats* et les *souris* traités par de l'acétate de flumedroxone (PRECYLAN®). Seules les doses proches de la dose maxima tolérée entraînent un léger hypotrophisme fœtal bien supporté.

b) les données bibliographiques

Dans la littérature, quelques articles ont été publiés:

◇ M.MAROIS en 1962 [58] a recherché si la dydrogestérone (DUPHASTON®) présente d'éventuelles propriétés œstrogènes ou androgènes en vue d'une application thérapeutique chez la femme enceinte.

Il a recherché:

* l'action éventuelle de la molécule sur le vagin de la ratte castrée: le pouvoir de la dydrogestérone est semblable à celui de la progestérone ; il y a seulement mucification de l'organe.

* l'action sur le poids des organes suivants chez le rat castré: vésicules séminales, prostate ventrale, muscle releveur de l'anus. Administrée par voie buccale ou sous-cutanée, la molécule n'a pas agi sur les organes pré-cités.

La dydrogestérone n'a exercé aucune activité androgène sur les récepteurs considérés.

* l'action de la molécule sur le tractus génital du fœtus de rat. Les femelles sont traitées du 14^{ème} jour au 20^{ème} jour par 10 mg/j de dydrogestérone seule par voie buccale ; celles qui sont ovariectomisées ont subi le même traitement par voie buccale ou sous-cutanée associé à 1µg/j d'éthynil-estradiol par voie sous-cutanée.

Les fœtus femelles ne présentent aucun signe de masculinisation.

Les fœtus mâles ne présentent aucun signe de féminisation.

L'auteur conclut que la molécule ne présente ni activité œstrogène, ni activité androgène. L'absence d'effets secondaires œstrogènes ou androgènes a été constatée sur le tractus génital des fœtus mâles et femelles. La différenciation sexuelle somatique est normale: il n'a pas été observé de masculinisation ni de féminisation.

◇ JOST A. en 1973 in "Clinical Pharmacology and Therapeutics"[48] indique qu'il a trouvé que la pregnenolone ou 17 a éthynyltestostérone, premier dérivé synthétique de la progestérone, a des effets androgéniques importants induisant la masculinisation des fœtus femelles lapins quand la molécule est donnée pendant la gestation.

◇ H.NISHIMURA et ses collaborateurs en 1976 in "clinical aspects of the teratogenicity of drugs" [65] , citent un grand nombre d'équipes ayant travaillé dans ce domaine.

* Courrier et Jost en 1939 ont déterminé l'activité androgénique de l'éthistérone chez les rats castrés.

Puis en 1942, ils ont montré l'incidence de l'intersexualité foetale produite chez le lapin par cette même molécule donnée pendant la gestation.

Ce n'est qu'après la découverte clinique de la masculinisation fœtale par les progestatifs, que plus d'efforts ont été fournis pour identifier plus précisément les méthodes d'obtention de virilisation et d'effet androgénique de ces molécules chez les animaux.

- * May et Scheid en 1959 confirment que lorsque des *rattes* sont traitées du 15^{ème} jour au 21^{ème} jour de la gestation par différents progestatifs, il apparaît une masculinisation des fœtus femelles se traduisant par :
 - une augmentation de la distance anogénitale,
 - une hypertrophie du clitoris,
 - un problème de différenciation du sinus urogénital.
- * Revesz et ses collaborateurs en 1960 réaffirment l'intersexualité des fœtus femelles produite par les progestatifs chez les *rats*.
- * Wharton et Scott en 1964 provoquent la virilisation des fœtus femelles de *singes rhésus* avec de la Norethindrone.
- * ROY et KAR en 1967 utilisent du Noréthynodrel chez des *rattes* du 10^{ème} au 17^{ème} jour de gestation. Un cryptorchidisme apparaît.
La tératogénicité des progestatifs autre que sur les organes génitaux a été occasionnellement relatée.
- * Takano en 1966 administre par voie orale de l'acétate de chlormadinone et obtient chez les fœtus de rats et de souris une augmentation du nombre de fentes palatines.
Il note le même phénomène accompagné d'une importante mortalité fœtale s'il administre à fortes doses du Norethynodrel avec du mestranol chez des lapins et des souris.
- * Gidley et ses collaborateurs en 1970 provoquent un retard de croissance du crâne chez les fœtus souris exposés au norethynodrel.
Les métabolites de la molécule provoquent chez la même espèce animale des exencéphalies et des cryptorchidismes.
- * Malakhovski et Prozonovski en 1972 notent :
 - des hernies du cerveau lorsque des rattes gestantes sont traitées avec 4mg/kg de progestérone au 9^{ème} jour de gestation,
 - une réduction de l'agressivité, des réflexes conditionnés et de l'apprentissage lorsque les rattes gestantes sont traitées par 1mg/kg de progestérone le 9^{ème} jour de gestation,
 - une augmentation de la période de gestation par la progestérone.
- * Buhrdel et ses collaborateurs en 1974 remarquent une augmentation de la mortalité ainsi qu'une hypotonie importante chez des rats exposés à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de norethistérone.

L'auteur de l'article conclut que le risque de masculinisation des progestatifs est bas mais qu'un problème se pose pour apprécier les effets de ces molécules sur la descendance humaine.

◇ M.A MOULIN et ses collaborateurs en 1979 [63] publient un tableau récapitulatif.

Les progestagènes naturels :

- * Progestérone (TOCOGESTAN®) a un effet tératogène de masculinisation chez le rat et le lapin.

- * La 17.hydroxyprogestérone n'a pas d'effet tératogène chez l'animal.

Toutefois ces deux molécules peuvent être tératogènes chez l'homme, et ils déconseillent leur utilisation avant la 12ème semaine de grossesse.

Les progestatifs synthétiques :

- * Ethistérone

- * Norethindrone (FARLUTAL®)

- * Medroxyprogestérone

sont tératogènes chez le *rat* et le *lapin*. La grossesse est une de leur contre-indication du fait de leur potentialité tératogène.

◇ SEEGMILLER R.E et ses collaborateurs en 1983 [92] testent chez la *souris suisse* du caproate de 17a hydroxyprogestérone.

Des doses 10,100 et 200 fois la dose humaine, sont administrées à des souris gestantes entre le 6^{ème} jour et le 15^{ème} jour par voie sous-cutanée.

Pour la dose faible, 1% de malformations a été recensé : malformation du rein droit qui est sans doute une ectopie. Pour la dose moyenne 2% de malformations ont été retrouvés :

- * 1 cas de fentes palatines,

- * 1 cas d'hémorragie cérébrale.

Pour des doses fortes, 3% de malformations ont été signalés :

- * 1 cas de fente palatine,

- * 1 cas de malformation oculaire,

- * 3 cas de cryptorchidisme.

Les auteurs pensent que les données ne sont pas significatives et que par conséquent la molécule n'est pas tératogène chez la souris.

◇ S.PRAHALADA et ses collaborateurs en 1985 [74] essaient de déterminer l'embryo-toxicité d'une seule dose de medroxyprogestérone injectée pendant la gestation chez des *singes* (DEPO-PROVERA®). Une seule dose est injectée le 27^{ème} jour plus ou moins 2 jours de gestation à des femelles *macaques*. Deux groupes sont établis :

- le premier reçoit 25mg/kg = 10 fois la dose humaine,
- le second reçoit 100mg/kg = 40 fois la dose humaine.

Résultats :

Dans le premier groupe, 6 mères sont traitées ; un décès pendant la gestation et un avortement sont observés. Il naît 4 bébés singes : 2 mâles et 2 femelles ayant tous des malformations génitales.

Dans le deuxième groupe, 6 mères sont traitées et 2 avortements ont lieu. Il naît 4 bébés singes: 2 mâles et 2 femelles ayant tous des malformations génitales.

Chez les bébés femelles, on note un pseudo-hermaphrodisme ; chez les bébés mâles, on note un raccourcissement du pénis avec ou sans hypospadias.

Dans les 2 sexes, le poids des glandes surrénales est diminué.

L'acétate de medroxyprogestérone provoque chez les singes une embryotoxicité sélective sachant que les malformations spontanées des organes génitaux sont très rares dans cette espèce.

Les mêmes auteurs ont étudié l'effet de fortes doses de cette molécule en 1982 chez des *singes* et sont arrivés aux mêmes conclusions.

En 1983 et avec TARARA en 1984, ils ont aussi étudié cette molécule, mais à faible dose, chez des *babouins*. Les 2 groupes n'ont pas recensé d'embryotoxicité. Les auteurs citent ANDREW et STAPLES qui en 1977 ont testé la molécule chez les *lapins*, les *rats* et les *souris*.

Une injection a lieu entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation chez les souris et les lapins, entre le 8^{ème} et le 16^{ème} jour de gestation chez les rats.

La molécule ne provoque pas de malformations chez la souris et le rat. Chez le lapin, elle induit en fonction de la dose des fentes palatines.

◇ JAROSZ S.J. et DUKELOW W.R en 1985 [47] mènent une étude échelonnée sur trois ans chez le *vison*.

En 1980, ils testent la progestérone chez des femelles gestantes de 1 an.

- groupe 1 : injection intra-musculaire de 5mg de progestérone le 15^{ème} jour après le dernier accouplement.
- groupe 2 : témoin (15^{ème} jour).
- groupe 3 : injection intra-musculaire de 5mg de progestérone le 20^{ème} jour.
- groupe 4 : témoin (20^{ème} jour).

Ils ne trouvent aucune différence entre les deux groupes 1 et 2 en ce qui concerne la période de gestation.

Un nombre différent de petits par portée apparaît entre les groupes 3 et 4.

En 1981, ils traitent des femelles visons de 1 an de la façon suivante :

- groupe 1 : 5 mg de progestérone sont injectés entre le 17^{ème} et le 20^{ème} jour.
- groupe 2 : 4 mg de médroxyprogestérone sont injectés entre le 14^{ème} et le 19^{ème} jour.
- groupe 3 : témoin.

Dans le groupe 1, le nombre de jours de gestation est diminué ainsi que le nombre de petits par portée. Le nombre de portées est augmenté.

Dans le groupe 2, le nombre de jours de gestation est augmenté, et le nombre de petits par portée diminué ainsi que le nombre de portées.

En 1982, seule la medroxyprogestérone est testée sur des femelles vison de 1 an:

- groupe 1 : injection au 8^{ème} jour de 2mg de medroxyprogestérone ;
- groupe 2 : témoin.

Les auteurs notent une augmentation du nombre de petits par portée mais une diminution de la durée de la gestation. Le nombre de portées est identique.

Ces deux molécules (progestérone et médroxyprogestérone) peuvent donc agir sur la période de gestation, le nombre de portées et le nombre de petits obtenus par portée.

◇ HENDRICKX A.G et ses collaborateurs en 1987 [42] résument en un tableau les différentes études chez l'animal qu'ils connaissent à ce jour. Voir tableau ci-contre.

RESUME DES ETUDES FAITES CHEZ L'ANIMAL
CITEES PAR HENDRICKS AG.

D.C.I.	Espèce	Dosage	Dose humaine	Période de gestation	Embryotoxicité	Références
Noréthindrone	Singes rhésus	25mg.IM	42 fois	27e.j-terme	malformations génitales	WHARTON et SCOTT 1964
Hydroxyprogestérone caproate	Souris suisses	42,1416,833 mg/kg SC	10,100 et 200 fois	6-15 jour	embryoléthalié, maternelle	SEGMILLER +Al 1983
	Rats Wistar	0,05mg IM	0,06 fois	12-21 jour	pas de malformation	JUNG PETERS.1967
	Singes rhésus	125mg VO	4,5 fois	variable	pas de malformation	COURTNEY et VALERIO 1968
Médroxy-progestérone acétate	Souris	30mg/kg SC	12 fois	1 fois entre 1-12 jour	retard croissance	EIBS et Al 1982
	Souris	3-3000 mg /kg SC	1,2 à 1200 fois	7-15 jour pendant 3,6,9 jours	pas de malformation	ANDREW et STAPLES 1977
	Lapins	0,1-30mg/kg SC	0,04-12 fois	8-16 jour 3,6,9 jours	retard croissance fentes palatines	Idem
	Rats Wistar	1mg IM	2 fois	7e jour	pas de malformation	BRUCE et BARTHLO-MEUSZ 1976
	Lapins	5mg IM	0,6 fois	6e jour	Idem	Idem
	Macaques	2,5-100 mg /kg IM	10-40 fois	27+ou- 2j 1 seule fois	Malformations génitales glandes surrénales	PRAHALADA et Al 1985
	Babouins	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Chlormadinone acétate	Souris	1-50mg/kg V	20-1000fois	8-17 jour	fentes palatines	TAKANO et AL1966
	Lapins	1-10mg/kg.V	20-200fois	8-20 jour	malf. non génitales	Idem
Ethynodrol diacétate	Lapins	0,01-2mg/kg VO ou SC	0,4-80 fois	0-10 jour au 28e jour	non tératogène embryoléthalié	SAUNDERS ELTON 1967
Lynestrénol	Rats	2,5-10mg/kg	100-400	9-20 jour	non tératogène	OVERBEEK et Al

422 - Les données en clinique humaine

a) Le dictionnaire VIDAL

Le dictionnaire VIDAL 1987 indique que plus de la moitié des avortements spontanés au cours du 1^{er} mois sont dus à des accidents génétiques. De plus, des phénomènes infectieux et des troubles mécaniques peuvent être responsables d'avortements spontanés. L'administration de progestérone dans ce cas aurait pour seul effet de retarder l'expulsion d'un oeuf mort.

L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante. En fait, un traitement progestatif n'est justifié que dans les rares cas où l'insuffisance de progestérone paraît responsable.

En ce qui concerne les progestatifs de synthèse assimilables à la progestérone naturelle (DUPHASTON®, TOCOGESTAN®), il est indiqué que quelques cas d'hypospadias ont été rapportés après traitement par certains autres progestatifs et notamment les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone ; rien de tel n'a été observé jusqu'ici avec ces molécules, mais néanmoins, ces constatations impliquent une prescription réservée à des indications formelles et un respect de la posologie préconisée.

D'autre part, sauf pour le DUPHASTON®, l'usage de ces molécules est déconseillé après la 36^{ème} semaine de grossesse en raison de la possible survenue d'aménorrhée ou de métrorragies du post-partum.

Les progestatifs dérivés de la 17 hydroxyprogestérone ou 17 méthylprogestérone sont contre-indiqués pendant le premier trimestre de la grossesse en raison d'un ^{risque} d'ambiguïté sexuelle du fœtus mâle. Toutefois, deux molécules sont contre-indiquées pendant toute la grossesse, il s'agit du DEPO-PROVERA® et de la SURGESTONE®.

Les progestatifs norstéroïdes sont tous contre-indiqués pendant la grossesse, qu'elle soit suspectée ou confirmée, en raison du risque d'ambiguïté sexuelle des 2 sexes.

Remarque : Les contraceptifs oraux progestatifs font partie des norstéroïdes.

b) Les données des laboratoires

- ◇ Le laboratoire BESINS-ICOLESCO dans le rapport de synthèse de l'expertise clinique de l'UTROGESTAN® réaffirme que la molécule n'est pas contre-indiquée au cours de la grossesse, y compris pendant les premières semaines. 18 grossesses ont été recensées dans diverses études, elles ont toutes été menées à terme normalement après un traitement continu pendant les trois premiers mois de grossesse afin d'enrayer une stérilité par dysovulation.

- ◇ Le laboratoire ROUSSEL nous indique qu'il a eu connaissance d'un cas d'hypertrophie clitoridienne modérée constatée à la naissance à relier éventuellement à la prise de LUTIONEX®; celle-ci a régressé dans les semaines suivantes et n'a pas nécessité un geste thérapeutique.
- ◇ Le laboratoire THERAMEX nous indique que dans un souci d'élémentaire prudence, le laboratoire n'a jamais voulu revendiquer ou préconiser l'administration de LUTENYL® dans les indications obstétricales classiques de la progestérone. Néanmoins, comme cette molécule est largement utilisée dans un but de couverture contraceptive, méthode d'exception dont la sécurité est inférieure à celle des œstroprogestatifs, il est certain que des grossesses sont survenues sous traitement. Or le laboratoire n'a pas en sa possession, de fiches de pharmacovigilance évoquant une malformation fœtale, mais par contre il dispose d'au moins trois observations où les enfants sont parfaitement normaux après exposition in utéro au Lutényl.
- ◇ Le laboratoire SEARLE dans son programme international de monitoring des effets indésirables des médicaments, a relevé deux cas de malformations sous LUTOMETRODIOL®
- * Un enfant né en Grande Bretagne avec un élargissement de la fontanelle antérieure et des sutures; la mère a été exposée au produit pendant les premières semaines de grossesse.
 - * Un enfant né en France récemment dont la mère a subi un test au diacétate d'éthynodiol au cours des toutes premières semaines de grossesse et qui a eu une phocomélie.
- Comme finalement aucun élément ne permet de dire nettement si le produit est ou n'est pas tératogène, par prudence, le laboratoire maintient la contre-indication de la molécule pendant toute la grossesse quelle que soit la dose.
- ◇ Le laboratoire LEO indique que son produit (PRECYLAN®) est commercialisé depuis 1965 et qu'aucune malformation ne lui a été notifiée à ce jour.

c) Les articles généraux

Dans la littérature, un grand nombre d'articles ont été publiés et nous allons voir d'abord les articles généraux.

◇ N GUERITEE en 1960 [31] souligne déjà qu'il n'y a aucune raison de soupçonner la progestérone de pouvoir provoquer une virilisation, mais conclut que bien qu'ils ne soient pas franchement dangereux, les progestatifs synthétiques dérivés de la testostérone apparaissent toutefois capables de provoquer des désordres fâcheux dans une proportion suffisante de cas pour que leur emploi mérite d'être banni pendant la grossesse.

◇ A.JOST in "clinical Pharmacology and thérapeutics "de 1973 [48] indique que la progestérone n'a pas d'effet néfaste sur le fœtus.

Il cite une étude ancienne qui met en évidence la masculinisation de fillettes dont les mères ont été traitées pendant la grossesse par des dérivés 19.Nor stéroïdes.

◇ NISHIMURA M et ses collaborateurs en 1976, in "clinical aspects of the teratogenicity of drugs" [65], citent un grand nombre d'études.

De 1958 à 1962, un certain nombre de publications mettent en évidence le rôle tératogène des progestatifs de synthèse.

* ISHIZUKA et Al en 1962 mènent une étude sur 2 ans au Japon.

- 2,25% des enfants nés de mères traitées par les progestatifs au moins 2 semaines pendant la grossesse ont des anomalies génitales.

- 0,63% des enfants ont des hypospadias et des cryptorchidies.

La plupart des mères ont été traitées avec 4,2 mg d'éthistérone ou 1,1 mg de dérivés 19. Nor stéroïdes par voie orale avant la 16^{ème} semaine de grossesse.

En 1964, avec un meilleur emploi de l'hormonothérapie, le taux de malformations a chuté à 0,4%.

* SERMENT et RUF en 1968 citent une liste de cas de malformations génitales causées par :

-noréthistérone : 46 cas

-éthistérone: 45 cas

-noréthynodrel : 5 cas

-hydroxy-progestérone : 4 cas

-progestérone : 9 cas

Il a été noté que les différents types d'anomalies sont associés avec le moment de la 1^{ère} injection ; en effet, si le traitement est introduit avant la 13^{ème} semaine de grossesse, il y a fusion des lèvres au scrotum, si le traitement a lieu plus tard il y a hypertrophie du clitoris.

De plus, depuis ces dernières années, de nouveaux progestatifs d'activité androgénique moindre ont été commercialisés et sont d'usage commode aujourd'hui, ainsi le risque de masculinisation est moins important.

Les auteurs pensent que la progestérone peut être mise hors de cause.

D'autres malformations en dehors de la masculinisation ont été citées:

- * DILLON en 1970 suit 27 mères traitées par des progestatifs synthétiques pour palier à un avortement.

33,3% des enfants nés ont des malformations congénitales, mais aucun cas de masculinisation n'est signalé ; le fait d'avoir conservé la grossesse explique peut-être ce risque important.

Les auteurs citent une association possible de la progestérone avec une amélioration du développement post-natal (allure garçonnière, physique et psychique précoces...).

Beaucoup de publications citées par Nishimura et ses collaborateurs associent les progestatifs aux œstrogènes et l'effet spécifique des progestatifs ne peut être clairement mis en évidence.

- ◇ CHEZ R.A. en 1978 [16] publie un résumé du symposium de Washington sur la progestérone les progestatifs et le développement fœtal sponsorisé par la Société de Fertilité Américaine.

Il pense par intuition que la progestérone doit être sans danger. L'incidence des malformations se situe entre 2 à 3%. Mais il y a absence de consensus dans ce domaine.

- ◇ HAYS D. en 1981[36], estime à 1 ou 2 % le risque de masculinisation du fœtus femelle exposé aux progestatifs pendant la grossesse. En ce qui concerne la méthoxyprogestérone, tous les rapports sont négatifs.

- ◇ HERBST A.L. en 1981[44], estime que les 19.Norstéroïdes sont impliqués le plus souvent dans la masculinisation des organes génitaux externes féminins. Ceci se traduit par une hypertrophie du clitoris, une fusion labio-scrotale et, à l'occasion, la présence d'un uretère avec un pénis.

Il cite WILKINS qui, en 1960, recense 70 cas de malformations impliquant:

- l'éthistérone,
- la Noréthindrone,
- le Noréthynodrel.

Dans tous les cas, le traitement débutait avant la 20^{ème} semaine de grossesse.

L'auteur conclut que les études sur les anomalies congénitales résultant de l'utilisation pendant la grossesse des hormones sexuelles et spécialement celles données en tant que thérapie sont difficiles à interpréter et, pour l'instant, l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse peut être associée à une augmentation du risque des malformations.

◇ HEINONEN O.P. et ses collaborateurs in "Birth Defects and Drugs in Pregnancy" [40], estiment le risque malformatif des différentes substances suivantes:

	*	**
-la progestérone :	1,13	0,72
-l'hydroxy-progestérone :	0,85	0,79
-le Noréthynodrel :	1,05	0,96
-la Noréthindrone :	1,53	1,79
-la médroxy-progestérone :	1,91	1,21
-l'éthistérone :	0,92	1,44

ceci si le traitement a lieu pendant les 4 premiers mois de grossesse.

*ils considèrent toutes les malformations.

**ils prennent en considération les malformations les plus courantes.

Ils pensent que l'association des malformations courantes avec les progestatifs est minime. Cependant, ils notent 3 cas où la valeur est plus importante:

-les malformations cardio-vasculaires : 1,80

-l'hypospadias : 1,70

-les hernies inguinales : 1,52

Dans le premier cas, ils considèrent l'association comme significative.

Avec la progestérone, il n'existe pas de corrélation possible (malformations majeures: 0,88 - malformations mineures: 0,92).

◇ HEATHER-ASHTON MA. et ses collaborateurs en 1983[38], indiquent que certains stéroïdes progestatifs, comme la noréthistérone, l'éthistérone peuvent induire la masculinisation des fœtus femelles, ainsi que d'autres anomalies multiples s'ils sont prescrits à fortes doses à la mère au début de la grossesse. Pour la Noréthistérone, l'incidence peut être de 18% (JACOBSEN B.D.- 1962), aussi ces hormones ne sont elles plus utilisées pour traiter les avortements ou les menaces d'avortement.

◇ BARDIN C.W. et ses collaborateurs in "Progestérone and Progestins" [75], en 1983, concluent qu'à présent, le traitement par la progestérone pendant la grossesse doit être limité aux personnes ayant un dysfonctionnement lutéal. Le risque et les bénéfices d'un tel traitement doivent être pesés principalement s'il a lieu pendant la période d'organogénèse (1er trimestre de la grossesse).

◇ BERGERET A. et ses collaborateurs en 1984[11], concluent que la virilisation des fœtus femelles par des progestatifs de synthèse dépend directement de la période d'action de ceux-ci par rapport à l'organogénèse. Tant que la gonade embryonnaire est indifférenciée (jusqu'à la 7ème semaine de grossesse), le risque de virilisation est très faible. Dès la différenciation gonadique, le risque de virilisation devient important si la dose totale de 19.norstéroïdes dépasse 500mg. Après la 14ème semaine de grossesse, seul persiste le risque de produire une hypertrophie clitoridienne.

◇ SAULNIER J.L. en 1984 in "Médicaments grossesse et allaitement" [86], estime que l'action bénéfique de la progestérone dans les menaces de fausse couche ou d'accouchement prématuré n'est pas établie. Sa prescription, au moins, n'entraîne pas de toxicité spécifique pour le nouveau-né. Il tire les mêmes conclusions pour la dydrogesterone (DUPHASTON®)

Pour ce qui est des progestagènes de synthèse, des effets masculinisants pour les fœtus de sexe féminin ont été décrits à de multiples reprises, pouvant aller jusqu'au pseudo-hermaphrodisme. Ces effets sont d'autant plus marqués, que la posologie est élevée et l'administration précoce.

Des cas d'hypospadias et de cryptorchidisme sont possibles chez le fœtus de sexe masculin.

Les progestatifs de synthèse étant supprimés comme tests de grossesse, les grosses malformations type VACTEL ne peuvent être prises en considération dans ce chapitre.

De nombreuses revues concluent qu'il n'y a significativement pas plus de malformations chez les enfants nés de mères traitées par les progestatifs.

Toutefois, les progestagènes de synthèse sont contre-indiqués au cours de la grossesse, surtout pendant toute la période de formation des organes génitaux : 4 à 5 mois au moins.

◇ FOULQUES H. et ROLET F. en 1986 [25], estiment les risques fœtaux et mutagènes des progestatifs.

*Masculinisation d'un fœtus femelle:

Ce risque, décrit depuis plus de 20 ans, contre-indique la prescription de dérivés de la nor-testostérone pendant la grossesse. Cependant cet effet a été retrouvé pour des doses très élevées de norethistérone (20 à 40mg/j pendant plusieurs semaines), et seuls les organes génitaux externes étaient touchés.

*Organes génitaux externes masculins:

La survenue d'hypospadias décrite la première fois par Aarskog, a été rejetée par de nombreux auteurs.

*Malformations du système nerveux central:

Ces études récentes n'ont pas confirmé ce type de malformation.

*Malformations des extrémités:

Janerich a publié dans ce domaine, mais il est revenu en partie sur ses publications. Aucun autre auteur n'a retrouvé ces anomalies.

*Malformations cardiaques:

Elles restent l'objet de controverses.

*Augmentation du risque global de malformations:

Il est certain qu'il n'existe pas d'augmentation globale du nombre de malformations sous progestatifs. Cependant, il est difficile d'éliminer tout risque malformatif, mais cela s'applique à tout médicament.

En conclusion, les auteurs pensent que la politique la plus prudente, sinon la plus honnête, serait de laisser planer un doute sur les dangers éventuels des progestatifs. Mais à la lumière de travaux plus récents, il semble raisonnable d'estimer nuls les effets dangereux des progestatifs, tout au moins de la progestérone et de ses dérivés 17.hydroxy, les plus prescrits pendant la grossesse.

◇ OLIVE G. et SUREAU C. en 1987 [68], indiquent que l'utilisation des progestatifs pendant la grossesse suscite des controverses, mais qu'ils restent utilisés en traitement chronique du risque d'accouchement prématuré. Les médicaments utilisés sont la progestérone naturelle et ses dérivés. Aucun effet nocif sur le fœtus ou le nouveau-né humain n'a jamais été rapporté.

Les dérivés synthétiques de la 19.norprogestérone sont contre-indiqués pendant la grossesse. (LUTIONEX®-LUTENYL®-SURGESTONE®)

d) Les cas isolés

◇ SCHARDEIN J.L en 1980 [89], a recensé tous les cas de masculinisation de fœtus femelles décrits dans la littérature jusque-là (voir tableau ci-contre).

LISTE DES CAS PUBLIES PAR SCHARDEIN en 1980

D.C.I.	Références	Cas
Progestérone	JONES 1957-WILKINS et JONES 1958-WILKINS +Al 1958-HAYLES et NOLAN 1958-SERMENT et RUF 1968.	10
Hydroxyprogestérone	LEIBOW et GARDNER 1960-SCHAFFER 1960-COPE et EMELIFE 1965 SERMENT et RUF 1968- Roberts et WEST 1977.	6
Médroxyprogestérone	EICHNER 1963- BURSTEIN et WASSERMAN 1964.	3

- ◇ Le professeur Ch ROUX a noté en 1983 un cas de grossesse sous NORLUTEN®. L'enfant a été exposé au cours de la 8^{ème} semaine par une dose de 50 mg de norethistérone, et il est né avec des malformations portant sur le 3^{ème} orteil droit et gauche. Un discret souffle anorganique a été noté.

e) Les enquêtes épidémiologiques.

△ Les études rétrospectives :

- ◇ POWELL L.C et ses collaborateurs en 1971[72], ont publié une étude sur l'acétate de medroxyprogestérone (DEPO -PROVERA®).

Ils ont examiné 89 enfants exposés à la molécule pendant la grossesse. La conception a lieu après une période d'arrêt comprise entre 6 mois et 24 mois. A la naissance, ils ont recensé :

- 1 cas de malformation majeure : malformation de la hanche,
- 6 cas de malformations mineures:
 - * 2 enfants avec une seule artère ombilicale,
 - * 1 enfant avec un plus grand nombre de seins,
 - * 1 enfant avec un hémangiome de la face,
 - * 1 enfant avec augmentation du nombre de doigts,
 - * 1 enfant avec des fentes dans les vésicules pulmonaires et des fentes au niveau des circonvolutions du cerveau.

Après la naissance, ils décelèrent :

- 2 cas d'anomalies mineures:
 - * 1 enfant avec un pied bot,
 - * 1 enfant ayant une malformation du petit ventricule septal.

Les auteurs concluent que le pourcentage d'apparition et le type d'anomalies sont identiques à ceux prévisibles dans la population normale. Ils pensent que la molécule ne joue dans ce cas aucun rôle.

- ◇ LORBER C.A et ses collaborateurs en 1979 [56], ont publié une étude portant sur différentes molécules.

Des malformations sont survenues avec :

- * de la medroxyprogestérone pendant les 12 premières semaines de grossesse,
- * de la progestérone de la 4^{ème} à la 12^{ème} semaine,
- * de la medroxyprogestérone pendant 5 jours lors des dernières semaines.

Il s'agit dans tous les cas de dysmorphisme de la face.

◇ AARSKORG D. en 1979 in "Medical Intelligencz" [1], cite plusieurs études rétrospectives :

* d'abord il recense 130 enfants hypospadiques : dans 10 cas les enfants ont été exposés aux progestatifs:

- 1 cas d'hypospadias penoscrotale,
- 10 cas d'hypospadias du pénis.

Il conclut que lorsque la position du méat est acquise au moment du traitement, il semble y avoir une relation avec l'ouverture proximale et le premier mois de la grossesse. Cette association semble dire que chaque stade du développement passe par une période critique.

* Kupperman en 1961, a examiné 62 enfants dont la mère a été traitée avec 1000 mg de progestérone et 14 enfants dont la mère a été traitée avec 200 mg d'acétoxyprogestérone.

La descendance féminine a été partiellement masculinisée.

2 des 38 garçons (1 dans chaque groupe) présentent un hypospadias.

Il conclut en disant que les plus sûres données peuvent suggérer que l'exposition aux progestatifs pendant la période critique peut multiplier par 2 l'incidence des hypospadias chez les fœtus prédisposés, bien que le risque individuel soit faible.

Il est très difficile de définir les effets tératogènes des progestatifs, bien qu'ils soient associés avec un certain nombre de malformations :

- méningocèle ou hydrocéphalie (GAL I et Al 19767)
- malformations cardiaques (HEINONEN OP et Al 1977, LEVY EP et Al 1973, NORA JJ et Al 1973)
- réduction des membres (JANERICH DT et Al 1974)
- VACTERL (NORA AH et NORA JJ 1975)

◇ RESSEGUIE L et ses collaborateurs en 1985 [79], ont recensé entre 1936 et 1974, 988 enfants exposés aux progestatifs. La majorité des sujets ont été exposés au caproate d'hydroxyprogestérone, 244 ont été exposés à la progestérone, et 141 cas à différentes molécules progestatives.

L'exposition a eu lieu pendant le premier trimestre. La moyenne de suivi de la descendance est de 11,5 ans. Il n'a pas été trouvé d'excès de malformations. La descente anormale des testicules a été trouvée plus importante dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin, mais la différence n'est pas significative.

En se basant sur les résultats de leur étude, les auteurs concluent que le développement des anomalies n'est pas dû aux progestatifs utilisés seuls.

Les données sont rassurantes pour les dérivés de l'hydroxyprogestérone. (Mais elles ne peuvent être étendues aux dérivés 19-Norstéroïdes).

◇ ROCK A.J. et ses collaborateurs en 1985 [81], publient une étude menée de janvier 1949 à décembre 1977. La moyenne du suivi des grossesses est de 6,8 ans.

* 42 grossesses ont été exposées à de la progestérone en ovule pendant le premier trimestre et quelquefois pendant le deuxième et le troisième trimestre. En moyenne, chaque patiente a reçu 11 530 mg de progestérone ; 28,6% des grossesses ont avorté spontanément.

Aucune malformation n'a été notée.

* 51 grossesses ont été exposées à de la progestérone huileuse pendant le 1^{er}, le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse.

En moyenne, chaque patiente a reçu 6107 mg de progestérone ; 3 grossesses avortèrent spontanément, et 2 anomalies congénitales furent notées:

- 1 cas de non descente de testicule,
- 1 cas de méningomyélocèle.

Les auteurs concluent que seule la progestérone est utilisée pendant la grossesse et qu'une augmentation du risque de malformation n'a pas été démontrée.

◇ CHECK JH. et ses collaborateurs en 1986 [15], recensent des enfants exposés à de la progestérone en ovule et/ou de l'hydroxyprogestérone au moins un an après leur naissance.

Au départ (3 à 4 jours après la maturation du follicule), les patientes reçoivent 50 mg/j de progestérone ; puis après 18 jours (confirmation de grossesse) elles reçoivent 100mg/j avec ou sans hydroxyprogestérone : 500 mg/semaine .

La plupart des patientes arrêtent leur traitement à la 14^{ème} semaine de grossesse et certaines le poursuivent jusqu'à la 34^{ème} semaine.

L'incidence des anomalies est de 1,3%; elle est tout à fait favorable, et elle justifie la relative innocuité de la progestérone.

Les auteurs concluent que la progestérone et l'hydroxyprogestérone ne sont pas tératogènes.

◇ LAMMER E.J. et ses collaborateurs en 1986 [52], n'ont pas trouvé d'association significative entre les progestatifs utilisés pendant le premier trimestre de la grossesse et l'atrésie œsophagienne.

Ils ont utilisé :

- de l'acétate de médroxyprogestérone,
- du caproate d'hydroxyprogestérone,
- des progestatifs non spécifiques.

Δ Les études prospectives :

◇ N.SPIRA et ses collaborateurs en 1972 [96], ont publié une enquête menée entre 1963 et 1969 à Paris. Le taux de malformation chez les témoins est de 2%.

94 femmes ont eu des injections de progestérone, et il a été recensé 2,1% de malformations.

162 femmes ont pris des dérivés de la progestérone :

DUPHASTON®,

PROGESTERONE-Rt®,

HYDROXYPROGESTERONE®,

LUTERAN®,

FARLUTAL®,

et le taux de malformation s'élève à 1,8% (1 cas d'hydrocéphalie, 1 cas de polymalformation, 1 cas de microcéphalie).

18 femmes ont été traitées par des progestatifs non dérivés de la progestérone, 2 cas de malformations sont recensés, soit 11,1% (1 cas de coarctation de l'aorte sous Ethistérone, et 1 cas de fissure palatine sous NORLUTEN®).

Le premier cas ne permet pas de conclure à une corrélation entre la progestérone et la malformation. La bibliographie va dans le même sens.

Dans le deuxième groupe, l'analyse n'est pas en faveur d'un rôle tératogène et elle confirme la littérature.

Pour le dernier groupe, les résultats sont plus ambigus et nécessiteraient des observations étendues à un plus grand nombre de cas. Il s'agit toutefois de produits peu utilisés au cours de la grossesse en raison de l'effet masculinisant largement décrit dans la littérature.

◇ HARLAP.S et ses collaborateurs en 1975 [34], ont trouvé un taux de malformations égal à 12,77% chez 274 patients exposés aux progestatifs seuls (progestérone, méthoxyprogestérone).

◇ L'INSERM en 1978 [46], a publié une enquête prospective.

* 167 femmes ont été traitées par de la progestérone, 5 d'entre elles ont mis au monde un enfant malformé. Ce taux est légèrement supérieur à celui trouvé dans le groupe témoin, mais la différence n'est pas significative.

Il a été noté :

- 1 cas de fente palatine associé à la prise de lutocycline à 7 jours de grossesse en une injection.
- 1 cas de microcéphalie associé à la prise de progestérone - Retard et de lutogyl à un mois et demi et deux mois de grossesse.
- 1 cas d'hématome rétro-placentaire associé à la prise de Vit E-progestérone au troisième mois de grossesse.
- 1 cas d'atrésie œsophagienne associé à la prise de progestérone au 2ème mois de grossesse.
- 1 cas de syndactylie associé à la prise de Metrulène-progestérone pendant les trois premiers mois de grossesse.

L'examen détaillé de ces observations fait ressortir que :

- la progestérone n'a pas de pouvoir tératogène,
- la conservation d'oeufs malformés est rendue possible grâce au traitement progestatif.

* 243 femmes ont été traitées par des dérivés de la progestérone autres que contraceptifs; 6 ont mis au monde un enfant malformé. Le taux de malformation est plus élevé que celui observé pour les femmes n'ayant pas eu de traitement hormonal, mais la différence n'est pas significative.

Il a été recensé :

- 1 cas d'hydrocéphalie associé à la prise de Duphaston-Proluton estradiol à la 6ème et 8ème semaine de grossesse.
- 1 cas de fissure palatine et de malformation du membre supérieur droit associé à la prise de progestérone Rt- Norluten à la 3ème semaine et à 1 mois et demi de grossesse.
- 1 cas de microphtalmie associé à la prise de progestérone Rt au premier mois de grossesse.
- 1 cas de microcéphalie associé à la prise de progestérone- progestérone Rt.
- 1 cas de syndrome de Pierre Robin associé à la prise d'hydroxy-progestérone à la 5ème et 6ème semaine de grossesse.
- 1 cas d'atrésie iléale associé à la prise de progestérone Rt + Distilbène au premier mois de grossesse.

◇ SIMPSON J.L. en 1985 [95], publie un tableau récapitulatif des différentes études prospectives qu'il connaît.

* KULLANDER et KALLEN en 1976 recensent 6379 femmes qui ont donné naissance à 194 enfants malformés en Suède. 2,6% des patientes ont été exposés aux progestatifs, dans le groupe témoin d'enfants normaux, 2% ont été exposés. Le taux est donc similaire dans les deux cas.

* GOUJARD et RUMEAU - ROUQUETTE en 1977 interrogent 12 895 mères dont 1165 ont été exposées à des hormones pendant la grossesse. Dans 1,8% des cas malformés, la progestérone est en cause. Aucune différence de malformations par rapport au groupe témoin n'a été décelée.

* HEINONEN et ses collaborateurs en 1984, ont interrogé 50 282 femmes entre 1958 et 1966; 866 ont été exposées à des progestatifs seuls. 8,7% des malformations sont imputables à ce traitement. Le risque relatif de malformation cardiaque est égal à 1,8. Dans le groupe témoin, un pourcentage de 6,5% de malformation est retrouvé, avec 0,8% de malformations cardiaques.

* GOUJARD et ses collaborateurs en 1979, ont recensé 3451 femmes dont 133 ont été exposées aux progestatifs. Un pourcentage de 3,8% de malformations a été trouvé contre 2,3% dans le groupe témoin.

* MICHAELIS et ses collaborateurs en 1983, recensent 13 643 grossesses. Dans 1,3% des cas de malformations, la progestérone semble être en cause. Aucune différence n'a été trouvée par rapport au groupe témoin. Dans tous les cas, le taux de malformation n'est pas très important.

◇ EICKSTEDT K.W. et LANG M. en 1987 [22], in "Side Effects of Drug (Annual 11)" citent une étude menée par Katz Z. et SKORNIK J. en 1985.

Ils ont recensé 1608 enfants exposés à de l'acétate de medroxyprogestérone 20 à 30 mg/j par voie orale, ou à de l'hydroxyprogestérone 500 mg en intra-musculaire. Il n'a pas été noté d'augmentation du risque tératogène par rapport au groupe

4.2.3. Conclusion

Les auteurs semblent d'accord pour suggérer que la progestérone et ses dérivés assimilables sont quasiment mis hors de cause; c'est pourquoi leur prescription est autorisée pendant la grossesse uniquement si l'insuffisance en progestérone est reconnue.

En ce qui concerne les dérivés 17.hydroxyprogestérone, les avis sont plus partagés. Il est donc prudent de ne pas les administrer en début de grossesse en raison du risque de masculinisation encouru par le fœtus femelle si l'administration a lieu pendant le premier trimestre.

Pour les dérivés 19.Norstéroïdes, les auteurs semblent à peu près tous du même avis. Ces molécules ont prouvé leur tératogénicité pour des doses toutefois peut-être plus importantes que celles autorisées de nos jours. Le risque de masculinisation est certain, et le risque potentiel de malformation congénitale n'est pas élucidé clairement. C'est pourquoi ces molécules ne doivent pas être prescrites pendant la grossesse.

Il faut souligner que de nos jours les progestatifs sont mieux connus, leurs utilisations sont plus précises; la disparition de leur prescription en tant que test de grossesse ainsi que la meilleure connaissance de leur utilisation pendant la grossesse (un oeuf malformé mené à terme induit forcément une anomalie importante) vont dans le sens d'une diminution du risque malformatif lié à ces molécules.

LES PROGESTATIFS COMMERCIALISES EN FRANCE.

VIDAL 1987

D.C.I.	Spécialité	Laboratoire Année commerc ^{on}	Groupe	Utilisation	VIDAL
Progestérone Micronisée	UTROGESTAN®	BESINS ISCOVESCO 1980	Progestérone naturelle	Indications gynécologiques Indications obstétricales	a- L'utilisation de la progestérone doit être réservée aux cas où la sécrétion du corps jaune est insuffisante.
Progestérone Tocophérol	VIT-E-PROGES- TERONE®	PHARMUKA SF 1950	Progestérone naturelle	Indications gynécologiques Indication obstétricales	b- Un traitement proges- -tatif n'est justifié que dans les rares cas où la l'insuffisance de proges- -térone paraît responsable
Dydrogestérone	DUPHASTON®	DUPHAR 1962	Progestatif de synthèse assimilable à la progestérone	Indications gynécologiques Indications obstétricales préconisées	c- Prescription réservée à des indications formelles avec respect de la posologie
Hydroxyproges- -térone Progestérone Tocophérol	TOCOGESTAN®	THERAMEX 1970	Progestérone naturelle + Progestatif de synthèse assimil. à la progestérone	Menaces d'avorte- -ment Menaces d'accou- -chement prématuré	d- Il est déconseillé de l'utiliser après la 36ème semaine de grossesse aménorrhée ou métrorragies du post-partum + c
Hydroxyproges- -térone heptanoate (H.O.P.®)	HYDROXYPRO- GESTERONE RETARD	THERAMEX 1960	Progestatif de synthèse assimil. à la progestérone	Indications gynécologiques Indications obstétricales	c + d
Hydroxyproges- -térone caproate	PROGESTERONE- -RETARD PHARLON®	SCHERING 1958	Progestatif de synthèse assimil. à la progestérone	Indications gynécologiques Indications obstétricales	c + d
Chlormadinone	LUTERAN®	CASSENNE 1965	17.OH. progestérone	Indications gynécologiques -ambiguïté sexuelle du fœtus mâle	e- Contre-indication 1er trimestre grossesse
Gestonorone caproate	DEPOSTAT®	SCHERING 1971	17.OH. progestérone	Cancer de l'endomètre	e
Médroxyproges- -térone acétate	DEPO-PRODA- -SONE® 250 et 500	UPJOHN 1974	17.OH. progestérone	Endométrioses Cancérologie	e-
Médroxyproges- -térone acétate	DEPO- PROVERA®	UPJOHN 1983	17.OH. progestérone	Contraceptif longue durée d'action : 3 mois	Contre-indication grossesse ou suspicion
Médroxyproges- -térone acétate	FARLUTAL® et F.500®	FARMITALIA CARLO ERBA S.A. 1962	17.OH. progestérone	Indications gynécologiques Cancérologie	e-
Démégestone	LUTIONEX®	ROUSSEL 1974	17.Me progestérone =19Norprogestérone	Indications gynécologiques	e-
Nomégestrol acétate	LUTENYL®	THERAMEX 1985	17.Me. progestérone =19Norprogestérone	Indications gynécologiques Contraception	e-
Promégestone	SURGESTONE®	CASSENNE 1981 =19Norprogestérone	17.Me progestérone	Indications gynécologiques Contraception	Contre-indication grossesse confirmée ou suspectée

LES PROGESTATIFS COMMERCIALISES EN FRANCE.

VIDAL 1987

(suite)

D.C.I.	Spécialité	Laboratoire Année commerc ^{on}	Groupe	Utilisation	VIDAL
Médrogestone	COLPRONE 5®	AYERST 1972	17.Me progestérone	Indications gynécologiques	e
Lynestrénol	ORGAMETRIL®	ORGANON 1970	Norstéroïde Contraception	Indications gynécologiques ou confirmée	Contre-indication grossesse suspectée
Noréthistérone acétate	PRIMOLUT- NOR ®	SCHERING 1969	Norstéroïde	Indications gynécologiques Contraception =ambiguïté sexuelle des 2 sexes	f-Contre-indication grossesse suspectée ou confirmée
Noréthistérone	NORFOR® et FRENCH	SMITH KLINE 1969	Norstéroïde	Cancérologie	f-
Noréthistérone	NORISTERAT®	SCHERING 1983 d'action:3mois	Norstéroïde	Contraception longue durée	Contre indication grossesse
Noréthistérone	NORLUTEN® et FRENCH	SMITH KLINE 1961	Norstéroïde	Indications gynécologiques Contraception	f-
Ethinodiol diacétate	LUTOMETRO- DIOL® LUTOMETRO- DIOL.FORT®	SEARLE 1965	Norstéroïde	Indications gynécologiques Contraception	f-
Flumédroxone bendrofluméthia- zide Mépobamate	PRECYLAN LEO®	LEO 1965	progestatif de synthèse	Indications gynécologiques	Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse

5.

Les anti-hormones

5. Les anti-hormones

Elles sont de 3 types :

- les antioestrogènes
- les antiandrogènes
- l'antiprogestérone

5.1. Les antioestrogènes.

Il existe essentiellement deux molécules commercialisées :

- le citrate de clomiphène= CLOMID ®,
- le tamoxifen = NOLVADEX ®.

5.1.1. Le citrate de clomiphène

Cette molécule est particulièrement intéressante puisqu'elle est utilisée pour le traitement de la stérilité et notamment en cas d'anovulation. Le clomiphène devrait être prescrit à des femmes qui n'ovulent pas, mais qui ont une bonne imprégnation œstrogénique : en effet, celui-ci agirait en déplaçant les œstrogènes endogènes de leurs récepteurs hypothalamiques (ADASHI E.Y., 1984).

Aux doses thérapeutiques, le clomiphène n'est pas oestrogénique mais sa structure chimique est voisine de celle du diéthylstilboestrol .

Sa métabolisation est impliquée dans un cycle entérohépatique ce qui rend son excrétion lente : sa 1/2 vie est d'environ 5 jours et il peut être présent dans l'organisme 6 semaines après son administration.

Le protocole habituel d'administration est de 5 jours consécutifs (50mg/j - 100mg/j)

C'est pourquoi on peut s'interroger sur son éventuel pouvoir tératogène parce qu'il n'est pas exclus qu'une 2^{ème} cure puisse débuter par erreur, alors qu'une grossesse est déjà en cours d'une part et que d'autre part vu son excrétion lente, il puisse exister des traces de médicament lors de la conception après la cure de 5 jours.

5.1.1.1. Les expérimentations animales

a) les données de laboratoire

Le laboratoire MERRELL DOW nous a communiqué que lors des études de tératogénèse par ADASHI, il avait été mis en évidence une possibilité d'effet tératogène chez le *rat* et le *lapin*.

b) les données bibliographiques

Cette molécule est connue depuis plus de vingt ans et elle a donc inspiré un certain nombre de publications (voir tableau récapitulatif n°12).

Deux espèces sont plus particulièrement sensibles : le *rat* et le *lapin*.

- MAURRIS J.M. [62] montra diverses malformations imputables au médicament si celui-ci est utilisé pendant le premier ou le deuxième jour de la gestation chez le *lapin*.
- ENEVOTH G. et collaborateurs [45] prouvèrent qu'en utilisant de fortes doses de clomiphène chez le *rat*, ce médicament pouvait provoquer une forme moyenne de cataracte congénitale.
- NISHIMURA en 1976 : in "Clinical Aspects of teratogenicity of drugs" [65] indique que le clomiphène inhibe la glande pituitaire chez le *rat*.
Des administrations par voie orale chez la *ratte* de 8 mg/kg/j., de 40 à 200 mg/kg/j provoquèrent des malformations d'une part, et une embryoléthalité d'autre part.
- SCHARDEIN en 1980 : In "Drugs as Teratogens" [89] rapporte des anomalies mineures du squelette chez le *rat* et le *lapin*.
- MC CORMACKS. et CLARK J.M., 1979 [60] montrent qu'une administration par voie parentérale chez des *rattes*, de 2mg/kg aux jours J₀, J₅ ou J₁₂ de gestation provoque soit :
 - * une absence de gestation (jour J₀)
 - * une gestation dans 50% des cas avec naissance de *rats* normaux ayant après 15 semaines de vie des épithéliums anormaux : vagin, col, utérus, oviductes ; même chose pour la mère qui est sacrifiée 15 jours après sa mise-bas.

Cet épithélium désorganisé et vacuolé au niveau du col et du vagin rappelle celui des jeunes filles exposées au diéthylstilbestrol pendant leur vie fœtale.

* 4 des 6 femelles exposées le 12^{ème}-j de gestation donnent naissance à une progéniture normale jusqu'à 3 semaines.

A 7 semaines apparaît pour certaines un épithélium métaplasique de l'utérus et 2 cas d'épithélium anormal au niveau du col et d'absence d'épithélium au niveau des oviductes. Un cas parmi les 9 jeunes rats mâles possède des testicules mais la spermatogénèse est immature avec un épididyme kystique. Parmi les 2 femelles ne donnant pas de descendance, l'une d'elles possède des tumeurs aux ovaires, et l'autre donne naissance à 2 rats mort-nés et un mort après le 2^{ème} jour de vie. Les auteurs concluent en disant qu'il est possible que le clomiphène puisse induire une hyperestrogénisation de certaines cellules humaines.

- SAULNIER , 1984 in "Médicaments, grossesse et allaitement"[86] conclut que le clomiphène a une action embryoléthale chez la *souris* et une tératogénécité importante et multiple chez le *lapin* .

- H.ROZENBAUM , 1984 in : "In hormones , Reproduction, Métabolisme" [85] observe :

- * une altération des fœtus de *rat* lorsque le produit est administré pendant la gestation ;
- * une perturbation de la sensibilité ultérieure aux œstrogènes lorsque le produit est administré en période néonatale ;
- * et une dégénération des spermatides après administration de fortes doses.

5.1.1.2. Les Données en clinique humaine

a) Le dictionnaire VIDAL 87.

Le dictionnaire VIDAL 87 contre-indique ce médicament en cas de grossesse : "effet tératogène chez l'animal et suspecté chez la femme".

b) Les données de laboratoire.

Le laboratoire MERRELL DOW rapporte que, lors d'une enquête prospective effectuée par le groupe portant sur 2369 grossesses induites, 2211 correspondaient à une utilisation correcte du produit : il y a été observé 50 malformations, soit un taux de malformation de 2,2% (enquête non publiée).

Les 158 grossesses correspondant à la différence sont des cas où une 2^{ème} cure de clomiphène a été administrée à la patiente alors que la grossesse avait déjà débuté. 8 malformations ont été observées chez les nouveaux nés réparties de la façon suivante :

- * 100 femmes ont pris le médicament dans les 19 jours après la conception : observations de 5 malformations soit 4% / grossesses.
 - un cas de hernie inguinale,
 - un cas polymalformé: hydrocéphalie, méningocèle, fistule œsotrachéale,
 - un cas de pectus excavatum , tête asymétrique, orteil en marteau,
 - un cas de jumeaux avec anomalies de la cavité buccale et tératome.
- * 48 femmes ont pris le produit entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour après la contraception : observations de 2 malformations soit 4%
 - un cas de hernie ombilicale,
 - un cas de testicules non descendus, descendus 4 mois plus tard .
- * 9 femmes ont pris le clomiphène après le 35^{ème}j suivant la conception : observation d'une malformation :
 - un cas de syndactylie.

c) Les cas isolés

* In "MARTINDALE" 1979 (p1392) [59] il est noté un cas cité par O.YLIKORKALA d'une enfant exposé au clomiphène et présentant de multiples malformations congénitales mortelles.

* J L.SCHARDEIN en 1980 [88] recense 18 cas de malformations neurologiques induite par le citrate de clomiphène.

* in "IATROGENIC DISEASES" de 1986 (p457) [45], il est fait état d'un cas d'aplasie congénitale rapporté par LAING et collaborateurs.

d) Les études rétrospectives

- * H.ROZENBAUM en 1984 [85] a recensé un grand nombre d'études rétrospectives.
 - Mac GREGOR A.H. et collaborateurs, 1968, étude de 2616 grossesses, avec 1,7% de malformations.
 - GOLDFARD M. et collaborateurs, 1968, étude de 160 grossesses avec 1,2% de malformations mineures.
 - CASPI E. et HIRSCH H., 1969, étude de 39 grossesses avec 1 malformation majeure.
 - MURRAY M. et OSMOND-CLARKE, 1971, étude de 114 grossesses avec 1 malformation majeure.
 - HACK.M et HIRSCH. H et collaborateurs, 1972, étude de 96 grossesses avec 2 malformations majeures (1 cardiaque, 1 réduction membre) et 2 malformations mineures (1 préluxation hanche - 1 sténose du pylore).
 - RUST L. A et collaborateurs, 1974. étude de 40 grossesses sans malformation.
 - GARCIA J. et collaborateurs, 1977 . étude de 63 grossesses sans malformation.
 - GORLITSKY G.A. et collaborateurs, 1978, étude de 45 grossesses avec 5 malformations mineures.
 - DRAKE T.S et collaborateurs ,1978. étude de 33 grossesses sans malformation.

Il conclut que les cas rapportés sont peu nombreux et que, par contre, de nombreuses publications font état de prise de citrate de clomiphène pendant la grossesse suivie d'enfants normaux ; donc, sans pouvoir trancher définitivement, il n'écarte pas le problème d'une éventuelle action tératologique directe.

- * AHLGREN M. et collaborateurs en 1976 [4] reprennent entre 1967 et 1974 différents cas de grossesses induites par du clomiphène en Suède. Ils retrouvent 8 enfants sur 148 avec des malformations majeures soit : 5,4% et 8 enfants avec des malformations mineures (3 cas de pied-bot alors que le taux en Suède est très faible = 1/1000). Alors que le taux de malformations majeures dans la population normale est de 3,2 %, ceci suscite une grande subjectivité, mais la différence n'est pas significative.

- * J.L. SCHARDEIN en 1980 [89] reprend une étude de ASCH R.H. et de GREENBLATT R.B. en 1976, portant sur une période de 15 ans. Le pourcentage de malformations imputables au clomiphène est de 2,4%, alors que celui dans la population générale est de 2,7%.

* ADASHI ELI.Y. et collaborateurs en 1979 [3] dénombrent sur une période de 15 ans , 86 grossesses induites par du clomiphène aux U.S.A . Le taux de malformations se situe à 3,1% avec :

- malformation de la cloison septale ventriculaire pour une dose de 250mg,
- fente palatine pour une dose de 500mg.

Dans la population témoin il n'existe pas de malformation bien que celle-ci corresponde à des grossesses induites par une autre méthode.

Ils citent MYRIANTHOPOULOS N.C. et CHUNG C.S. qui trouvent un taux de 7,1% de malformations dans la population générale en 1974.

Les auteurs concluent par l'inexistence de malformation spécifique imputable au citrate de clomiphène.

e) Les études prospectives

Depuis que A et J BOUE ont mis en doute l'innocuité des inducteurs de l'ovulation, "le pourcentage des anomalies chromosomiques augmentait de façon significative dans les produits d'avortements de femmes traitées par les inducteurs majeurs de l'ovulation HMG+HCG et surtout le clomiphène", les études prospectives se sont succédées.

* C'est ainsi que J. BARRAT et D. LEGER [8] ont conduit dans le service de Gynécologie obstétrique à l'Hôpital Saint-Antoine à Paris une étude comprenant 335 femmes traitées par diverses méthodes inductrices de l'ovulation.

Pour le clomiphène seul, ils ont obtenu 26 grossesses conduisant à :

- 1 enfant polymalformé décédé le 14^{ème} jour après sa naissance (malformation cardiaque majeure) dont la mère avant la conception a subi un syndrome fébrile évocateur de la toxoplasmose, mais la preuve n'a jamais été faite.
- 4 enfants hypotrophiques.

Parmi les 10 enfants exposés au clomiphène+HCG, seul un souffle cardiaque disparu à l'âge de 2 ans fut décelable.

Parmi les 24 enfants exposés au clomiphène+HMG+HCG, 6 furent hypotrophiques, 2 morts et 3 malformés (1 cas de colobome -fissure au niveau paupière de l'iris de la rétine ou de la choroïde- et 2 souffles cardiaques sans confirmation).

Ils conduirent une deuxième série provenant d'une enquête réalisée auprès d'un certain nombre de leurs confrères qui dénombra 13 cas de malformations parmi les 492 grossesses suivies ; 7 étaient incompatibles à la vie, 1 était mineure (ped bot, sténose du pylore, imperforation du canal lacrymal) et il y avait 1 cas de colobome. Au terme de leur étude, ils conclurent que le taux de malformation trouvé est très voisin de celui trouvé dans la population normale (3,5% / 2-3%).

* H.ROZEMBAUM, 1984 in "Hormones Reproduction Métabolisme" [85] cite GYSLER M+colloborateurs qui trouvent une moyenne de 2,6% de malformations dans une étude comprenant 193 grossesses.

* In "Iatrogenic Diseases" de 1986 [45], une étude menée par Correy et ses colloborateurs en 1982 dénombre sur 137 grossesses 5 cas de malformations :

- 2 cas de testicules non descendus ;
- 1 cas d'hydrocéphalie ;
- 1 cas d'anus non perforé ;
- 1 cas d'anomalies multiples.

Tiré du même ouvrage, SEKI et ses colloborateurs en 1983 étudient 83 grossesses qui induisent 3 cas de malformation :

- 1 cas de hanche luxée ;
- 1 cas d'hernie inguinale ;
- 1 cas d'hydrocèle testiculaire + 1 hernie inguinale.

* KEIICHI KURACHI avec ses colloborateurs en 1983 [51] mènent une étude entre 1976 et 1980 sur 9 hôpitaux du Japon ; 1034 femmes sont suivies ; 9 des 935 enfants nés présentent 11 malformations majeures soit : 1% (anencéphalie, fente palatine, fente labiale..) et 12 enfants avec des malformations mineures soit : 1,3% (pied bot, polydactylie...) ; ceci représente en moyenne : 2,2% qu'ils ont comparé à 1,7% de malformations en cas d'ovulation spontanée et 1,9% en cas d'induction par HMG-HCG.

Ils concluent que le citrate de clomiphène à dose convenable n'a pas d'effet tératogène.

* B LUNENFELD et collaborateurs en 1986 [57] publient une étude réalisée en Israël comprenant 344 grossesses où surviennent 5 malformations majeures = 1,45% et 11 malformations mineures = 3,2% soit en moyenne = 2,6%.

Au vu des études prospectives, nous pouvons remarquer que le taux de malformation est faible.

f) Quelques articles

- SAULNIER en 1984 in "Médicaments, grossesse et allaitement" [86] s'interroge sur l'infertilité de la femme, et selon lui, celle-ci plus que le médicament semble être le facteur responsable.
- FIELD et KERR in "Drugs as teratogènes Schardein" [89], 1976 pensent que les malformations observées en particulier le défaut de fermeture du tube normal correspondraient plutôt à une anomalie sous-jacente dans le mécanisme d'ovulation plutôt qu'à l'effet de la drogue elle-même.
- SCIALLI AR.MD. en 1986 [91] précise qu'il est souvent notifié qu'avec le citrate de clomiphène, l'ovulation est à 70%-90%, ce qui représente un taux beaucoup plus important que la normale = 30%-40%.
Ils citent WUCH en 1984 qui suggère que l'organisme féminin peut avoir une diminution de ses possibilités quant au transport ou au soutien de l'ovule, du spermatozoïde ou de l'embryon.

5.1.1.3. En conclusion, nous pouvons dire que **le taux de malformation est voisin de celui d'une population normale**, que le type de malformations n'est pas spécifique : nous retrouvons cependant une prédominance de malformations cardiaques, de polymalformés, de malformations neurologiques, mais que peut-être le médicament n'est pas seul en cause.

5.1.2. Le tamoxifène

— Cette molécule agit par interaction avec les récepteurs de l'œstrodiole. Son but est de traiter hormonalement le **carcinome mammaire** ainsi que ses métastases.
Il est possible que cette molécule soit donnée par erreur alors qu'une grossesse méconnue est en cours.

5.1.2.1. Les expérimentations animales.

a) les données de laboratoire

Le laboratoire I.C.I. PHARMA ne nous a pas communiqué d'éventuelles études de tératogénese faites chez l'animal lors de la mise sur le marché de la molécule.

b) les données bibliographiques

Quelques études de tératogénèse ont été faites chez l'animal ces dernières années. Elles sont résumées dans le tableau n°16.

* Une étude tout d'abord conduite par FURR.B.J.A [27] et ses collaborateurs en 1976 sur des *lapines* en période de gestation. Trois groupes sont constitués ainsi :

- 4 lapines servent de témoin ;
- 4 lapines reçoivent par voie orale 2mg/kg/j de tamoxifène au 10^e jour de gestation ;
- 4 lapines reçoivent par voie orale 2mg/kg/j de tamoxifène au 20^e jour de gestation.

Dans le premier groupe traité, 2 lapines sur 4 ne donnent pas de progéniture ; 1 lapine sur 4 donne naissance à des prématurés ; la dernière présente des saignements pendant la gestation.

Dans le groupe traité, la moyenne des naissances est significativement abaissée par rapport au groupe témoin, l'effet majeur du médicament consiste en une résorption fœtale.

Dans le deuxième groupe, le médicament réduit significativement la durée de la gestation et le nombre de petits vivants.

Les auteurs concluent que leur étude confirme les observations de LABHSETWAR en 1972. Elle démontre que le Nolvadex[®] a un effet embryotoxique lorsqu'il est administré le 10^{ème} jour de gestation et un effet abortif lorsqu'il est administré le 20^{ème} jour de gestation.

* Une étude menée par CHAMNESS G.C.+collaborateurs [14] en 1979 sur des *rats* en période néonatale . A la dose de 5mg par voie sous cutanée le 1^{er},3^{ème},5^{ème} jour de vie des malformations importantes sont decelées au cours du développement de ces animaux .

- Utérus atrophié
- Corps jaune absent -ovaires atrophiés à 4 mois
- Vagin presque inexistant
- 1 cas d'adénose vaginale
- Persistance du diestrus
- Hyperplasie des oviductes à 4 mois.

Il est clair que le tamoxifène cause de sérieuses anomalies dans le développement de la reproduction chez les animaux , ceci pour des doses non radicalement différentes de celles utilisées pour traiter le carcinome mammaire chez les *rats* (JORDAN V.C.+JASPANT, 1976 ou chez les hommes (LERNER H. + collaborateurs, 1976).



Ils concluent que ce produit doit être utilisé avec précaution s'il y a possibilité de grossesse jusqu'à ce que la signification de ces résultats sur le développement du fœtus humain soit mieux établie.

- * FURR BJA + collaborateurs,[28] 1979, montrent que pour des doses supérieures à 2mg/kg/j (dose maximum qui ne provoque pas d'avortement), la molécule n'a pas d'effet tératogène chez le *rat* et le *lapin* si elle est administrée entre le 7^{ème} et le 19^{ème} jour de gestation.

Quelques cas de côtes nouées sont cependant apparus chez les rats, mais elles ont disparu spontanément pendant le sevrage.

- * ESAKI.K+SAKAIY en 1980 (extrait publication Japonaise) [23] menèrent deux études chez le *lapin*.

- La première : des doses de (0,25 - 0,50 - 1,0 - 2,0 - 4,0) mg/kg une fois /j par gavage sont administrées à des *lapines* du 6^{ème} jour au 18^{ème} j de gestation.

La mort fœtale augmente à partir de 0,5mg/kg, mais si les petits sont vivants, leur croissance n'est pas modifiée.

Les avortements sont systématiques à 4 mg/kg et sporadiques pour les autres doses.

Les anomalies viscérales :

- 5 cas dans le groupe témoin ;
- 1 cas pour 0,125 mg/kg ;
- 2 cas pour 0,5 mg/kg ;
- 2 cas pour 2,0 mg/kg ;

2 cas de hernie du cerveau : 0,125mg/kg et 2mg/kg.

Malformations mineures du squelette (crâne, sternum, vertèbres,candales, côtes).

- 11 cas dans groupe témoin
- 12 cas pour 0,125 mg/kg
- 9 cas pour 0,5 mg/kg
- 9 cas pour 2,0 mg/kg

Il n'existe toutefois pas de malformations méningées.

- La Seconde montre que pour une dose de 0,016mg/kg/j il n'y a pas de malformations extérieures viscérales ou squelettiques attribuables à la drogue administrée.

Deux études rapportent l'effet du tamoxifène administré juste après la naissance.

- * CLARK J.H et ses collaborateurs en 1980 [17] conduisent une étude sur des *rats* nouveau nés. Ils leur injectent 100 µg de tamoxifène le 7^e jour de vie ; 48 heures après, ces animaux sont sacrifiés. Ils notent une hétérogénéité dans l'arrangement cellulaire au niveau de l'épithélium de l'utérus.
- * FURR BJA. et JORDANT V.C. 1984 [28] citent une étude faite sur des *Ouistitis* à une dose de 10mg/kg/j pendant la période d'organogénèse. Il n'y a pas d'effet tératogène observé (voir page 9)
- * TAGUCHI.O et NISHIZUKA Y.[98] en 1985 mènent une étude sur des *souris* dès leur naissance. Ils leur injectent pendant 3 jours de suite 20 µg/j de tamoxifène. Après 90 jours les animaux sont sacrifiés et leurs organes sexuels sont examinés. Les 15 souris traitées présentent:
 - un hypospadias,
 - une atrophie de l'utérus,
 - une adénose vaginale,
 - une hypoplasie du col utérin,
 - une absence du corps jaune.

5.1.2.2. Les Données en clinique humaine

a) Le dictionnaire VIDAL 87.

Le dictionnaire VIDAL 87 contre-indique le tamoxifène en cas de grossesse : les patientes non ménopausées devront être examinées systématiquement avant toute prescription, pour éliminer cette possibilité.

b) les données de laboratoire.

Le laboratoire I.C.I Pharma nous communique que le Nolvadex[®] est contre-indiqué pendant la grossesse, et qu'une contraception non hormonale doit être conseillée à toute femme non-ménopausée traitée par cette molécule. Il convient d'éliminer, avant toute prescription, la possibilité de grossesse.

De plus, ils conseillent d'éviter une grossesse durant les 3 cycles qui suivent l'arrêt d'un traitement ; en effet, la molécule a une demi-vie de 7 jours, et celle de son métabolite, le desméthyltamoxifène, est de 14 jours.

D'autre part, en raison de la contre-indication du tamoxifène en cas de grossesse, peu d'expérience clinique concerne son utilisation chez la femme enceinte.

Le laboratoire a eu connaissance de quelques cas isolés non publiés :

- une femme a accouché d'un enfant mort-né ;
- deux enfants normaux sont nés de femmes ayant suivi un traitement continué ou intermittent ;
- une patiente a subi un avortement sur le conseil de son médecin traitant ;
- un enfant prématuré dont la mère avait été traitée pour infertilité par le Nolvadex, a présenté un bec de lièvre ;
- un enfant est né avec une agénésie d'un membre supérieur.

En l'état actuel de leurs connaissances, le laboratoire I.C.I Pharma ne sait pas si ces événements ponctuels sont à imputer à la prise du médicament ou au taux d'anomalies néonatales spontanées d'environ 2% . En aucun cas; ils n'estiment pouvoir conclure sur l'effet toxique éventuel de la molécule vis à vis du fœtus humain

5.1.2.3. Conclusion

Ce sont les seules données dont nous disposons. L'expérimentation animale et ces quelques cas isolés, incitent à beaucoup de prudence.

5.2. Les anti-androgènes

Il existe seulement une molécule qui est l'acétate de cyprotérone, et deux spécialités :

ANDROCUR®

DIANE®

C'est un progestatif dérivé de la 17-hydroxyprogestérone ; il est inhibiteur compétitif de la liaison de la testostérone ou de la dihydrotestérone aux récepteurs des androgènes.

Il possède aussi

- une activité antigonadotrope et diminue donc la production ovarienne de testostérone.
- un effet d'induction enzymatique, augmentant ainsi le métabolisme de la testostérone en glucuronide de testostérone et en andiols urinaires (Mowszowicz I + collaborateurs 1984)

Sa demi-vie d'élimination est d'environ 2 jours.

Son métabolisme est hépatique, son élimination urinaire (1/3) et fécale (2/3).

L'acétate de cyprotérone est à ce jour le traitement de choix de l'hirsutisme : (ANDROCUR®)

- 100 mg/jour du 5^{ème} au 14^{ème} jour du cycle, associé à 50 mg d'éthinyl-œstradiol du 5^{ème} au 22^{ème} jour du cycle. C'est le schéma dit séquentiel, avec prolongation de l'effet thérapeutique une huitaine de jours après son arrêt.
- 50 mg/jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle associé au 17 β œstradiol percutané 3 mg/jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle (œstrogène naturel).

Associé à une épilation électrique et à des mesures cosmétiques, il permet un effet thérapeutique en 9 à 12 mois.

DIANE® est une association de 2 mg/j d'acétate de cyprotérone avec 50 mg d'éthinyl œstradiol.

Une nouvelle formule a été commercialisée cette année : il s'agit de DIANE 35® qui associe toujours 2 mg d'acétate de cyprotérone à 35 mg d'éthinyl œstradiol. Cette dernière va remplacer la précédente ayant comme intérêt une dose moindre d'éthinyl œstradiol

Le but d'une telle association est son utilisation comme pilule œstroprogestative ne contenant pas de progestatif dérivé de la 19 Nortestostérone, à activité androgénique, chez des femmes présentant une acné, une séborrhée ou un hirsutisme modeste.

5.2.1. Les expérimentations animales

a) les données des laboratoires

Le laboratoire SCHERING nous a communiqué qu'à 2 mg /kg chez la ratte du 6^{ème} au 15^{ème} jour postcoïtus , des malformations squelettiques sans féminisation des fœtus mâles ont été décelées. Cette molécule, synthétisée dans les années 1960, a suscité depuis des publication d'études chez les animaux.

b) les données bibliographiques

(voir tableau n°17)

JOST A. en 1973 [48] cite plusieurs études réalisées chez des *cochons d'Inde* .

- Godfott D.A. + collaborateurs 1971 élevèrent des animaux traités par de l'acétate de cyprostate. Quand ils furent adultes, ils découvrirent que leur prostate et leurs vésicules séminales étaient développées, mais qu'elles ne répondaient pas normalement à la testostérone. Ils conclurent que le traitement semblait avoir induit l'insensibilité des organes cibles de ces structures mâles.
- ELGER W. + collaborateurs 1970, JOST A. 1971-1972, conclurent que cette molécule empêchait la masculinisation des fœtus mâles exposés in utéro.
- GRAF K.J. + collaborateurs montra que le produit masculinisait les fœtus femelles exposés in utéro.

RE T. + collaborateurs 1975 [77] administrèrent de l'acétate de cyprotérone à des *rats* femelles de race Wistar entre le 11^{ème} jour et le 14^{ème} jour de gestation. Pour chacune des 3 doses (2 mg - 5 mg - 10 mg) la progéniture mâle présentait un raccourcissement de la distance entre l'anus et l'appareil génital, et les signes extérieurs de masculinité ne concordaient pas avec les signes prévus. Une modification de l'aspect du canal déférent et des vésicules séminales chez les fœtus mâles a été relevée quelle que soit la dose administrée.

NEWNANN + collaborateurs 1979 [64] ont montré pour quelle dose d'acétate de cyprotérone des fœtus de *rat* étaient soit virilisés soit féminisés. Cette dose est de 1 mg par animal par voie sous-cutanée.

EIBS H.G. + collaborateurs 1982 [21] ont injecté des doses variant de 5 à 900 mg/kg le 2^{ème} jour de gestation à des *souris* dans une **première série**.

- une augmentation de la mort fœtale apparaît aux doses supérieures à 120 mg/kg non dose dépendant. Toutefois, le poids des fœtus diminue quand on dépasse 300 mg/kg ;
- ils notent un taux d'exencéphalie = 1,5% ; le taux des témoins est de 0,5% $p < 0,025$, malformation non dose dépendante.
- il y a une augmentation significative du taux des fentes palatines et des malformations urinaires : toutes deux dose dépendante.
- le taux de malformations pulmonaires est de 0,6% alors qu'elles n'ont pas été observées dans le lot témoin. $p < 0,025$. Même remarque pour le taux des malformations cardiaques avec 0,8% contre 0% dans le lot témoin. Ces 2 types de malformations ne sont pas influencées par la dose administrée.

Une **deuxième série** d'animaux a reçu 30 mg/kg en une seule injection à des jours différents entre le 15^{ème} et le 20^{ème} jour de gestation.

Les auteurs purent déceler :

- au jour 5-6 : une augmentation des malformations de la vessie et des veines.
- au jour 8-9 : une augmentation des malformations respiratoires.
- au jour 10-11 : une augmentation des fentes palatines.
- au jour 8-10 : 7 cas de hernie du diaphragme.

Les malformations cardiaques et l'exencéphalie ne sont pas corrélées à une date précise.

Les auteurs conclurent que l'acétate de cyprotérone est tératogène pour la *souris* et qu'une femme traitée accidentellement pendant la grossesse peut être exposée à des doses comparables à celles administrées dans leur étude. Toutefois ils pensent que le dosage ne doit jamais monter jusqu'aux doses qu'ils ont testées si la femme est soumise à 2 mg/j pour une contraception orale.

GOMEZ F. + collaborateurs 1984 [29] se sont intéressés aux effets de l'acétate de cyprotérone sur les fonctions endocriniennes lors d'administration à faible dose.

Des *rattes* Wistar furent soumises à 0,5 mg/j ou 1 mg/j entre le 15^{ème} jour et le 20^{ème} jour de gestation. (Toutefois, ils notent quand ils injectent 3 à 30 mg/j une fermeture incomplète du canal uro-génital chez les fœtus mâles, mais cette donnée n'était pas le but de leur étude).

A doses faibles, ils ne remarquèrent pas de changement dans la distance ano-génitale, ni dans le poids des testicules et des vésicules séminales. Cependant, chez les animaux mâles exposés à 1 mg/j in utéro, le poids de la prostate était diminué.

Chez les fœtus femelles, le poids des ovaires et celui de l'utérus augmentent pendant l'œstrus.

Ils notent une diminution du nombre de récepteurs aux androgènes chez les mâles, ce qui signe un fonctionnement anormal de la régulation des androgènes.

L'augmentation du poids des ovaires est le reflet d'une hyperstimulation par augmentation des gonadotrophines chez les fœtus femelles.

Ils conclurent que l'exposition in utéro à l'acétate de cyprotérone même à faibles doses induit différentes dysrégulations endocriniennes qui persistent à l'âge adulte caractérisées par une altération de l'axe gonado-hypophysaire avec

- une augmentation de l'action des œstrogènes chez les femelles.
- partielle insensibilité aux androgènes et diminution des récepteurs androgéniques chez les mâles.

5.2.2. Les données en clinique humaine

a) Le VIDAL 1987

La grossesse est une contre-indication absolue en vue d'un traitement par DIANE®

La grossesse confirmée ou suspectée est une contre-indication au traitement par ANDROCUR®, ceci en raison d'une féminisation du fœtus masculin ; en cas de doute sur l'éventualité d'une grossesse, un test immunologique doit être pratiqué avant le début du traitement.

b) Les données des laboratoires

Le laboratoire SCHERING nous a fait parvenir une note de synthèse relatant les travaux de NEWMANN + collaborateurs 1979 qui ont essayé de calculer le risque de féminisation ou de virilisation par les contraceptifs dans l'espèce humaine à la suite d'une étude pratiquée chez le rat. La dose est de 200 mg et la latitude en comprimé est à peu près de 100 pour l'acétate de cyprotérone combiné à l'éthinyl-œstradiol.

Avec toutes les précautions et les réserves nécessaires, ils conclurent que si les comprimés contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 50 µg d'éthinyl-œstradiol sont pris par erreur pendant la grossesse, le risque de féminisation d'un fœtus mâle n'est probablement pas plus élevé que le risque de virilisation d'un fœtus femelle si un autre contraceptif est ingéré dans les mêmes circonstances.

BERGH T. + BAKOS O. 1987 [12] citent une communication personnelle de la Compagnie SCHERING qui a connaissance de 16 cas de grossesse sous DIANE® donnant naissance à des enfants normaux.

Cette communication recense aussi 4 cas de grossesse sous acétate de cyprotérone à fortes doses :

- . 2 filles normales nées après exposition in utéro à 50 mg/j entre le 5^{ème} et le 25^{ème} jour du cycle pendant les 10 et 18 premières semaines de grossesse.
- . 2 garçons nés après exposition in utéro à 100 mg/j entre le 5^{ème} et le 25^{ème} jour du cycle :
 - un en Angleterre après 20 semaines de traitement : enfant probablement normal
 - un aux Etats Unis après peut-être 6 semaines de traitement : devenir inconnu.

c) Les cas isolés

(voir tableau n°18)

Les différents cas isolés recensés à ce jour sont :

- * STATHAN B.N. et collaborateurs 1985 [97] cite le cas d'une jeune femme de 26 ans, ayant un acné persistant aux antibiotiques, à qui on a donné DIANE ® en relais de MINOVLANE ®. Huit semaines plus tard, la grossesse est diagnostiquée. Les médecins estiment que DIANE® a été continuée pendant 5 à 6 semaines après la conception. Elle a donné naissance à un enfant mâle normal à terme.
- * BYE P. 1986 [13] cite le cas de la naissance d'un enfant masculin normal sous DIANE® et 13 cas identiques déjà recensés dans le monde. Il connaît seulement 1 cas d'enfant masculin exposé à des doses plus fortes.

* BERGH T. et BAKOS O. 1987 [12] ont connaissance d'un enfant normal masculin avorté parce qu'il avait été exposé à 10 mg/j d'acétate de cyprotérone, associé à 50 µg/j d'éthinyl-œstradiol pendant 21 jours. Le diagnostic de grossesse se situait à la 17^{ème} semaine.

Leur conclusion est que d'après leur cas et le peu de données existantes à ce jour, le développement des fœtus mâles exposés peut se dérouler normalement et qu'induire un avortement n'est peut-être pas absolument nécessaire.

Nous n'avons pas retrouvé d'études épidémiologiques, qu'elles soient rétrospectives ou prospectives.

5.2.3. Conclusion

La molécule est nouvelle, c'est pourquoi nous ne possédons pas le recul nécessaire pour affirmer ou infirmer son pouvoir tératogène. Considérant les données expérimentales, il est donc prudent de ne pas la prescrire pendant la grossesse.

5.3. L'antiprogestérone.

Elle est représentée par le RU 486. Cette molécule est sur le point d'être commercialisée ; c'est pourquoi nous ne possédons pas de renseignements à son sujet.

6.

Conclusion

6. Conclusion

Après étude bibliographique des données que nous avons pu rassembler portant sur les risques liés à la prise d'hormones sexuelles par une femme enceinte, nous pouvons conclure que :

- * Les androgènes présentent un risque important pour le fœtus s'ils sont administrés à une femme enceinte. En effet, ils sont trouvés tératogènes chez l'animal depuis 1936 et malgré le peu de publications que nous avons à notre disposition, les résultats convergent.

Ils induisent des cas de pseudo-hermaphrodisme.

Ces molécules sont généralement commercialisées depuis longtemps, leur contre-indication pendant la grossesse est reconnue depuis un grand nombre d'années. C'est ce qui explique sans doute l'absence de données récentes dans ce domaine.

- * Les œstrogènes, ou plutôt l'éthinylestradiol, n'entrant en considération qu'en tant que composant des contraceptifs oraux, sera repris dans le paragraphe qui suit.

- * Les contraceptifs oraux sont regroupés en deux sous-chapitres :

- ◇ Les œstroprogestatifs d'une part. Les données chez l'animal tendent à prouver que ces molécules ne sont pas tératogènes; ainsi 11 auteurs les mettent hors de cause et 5 auteurs indiquent qu'elles produisent des avortements, une embryoléthalité et des malformations pour des doses dépassant largement celles utilisées dans les associations contraceptives.

Les données en clinique humaine sont nombreuses. En considérant d'abord les données les moins fiables :

- 722 cas isolés ont montré l'absence de malformation.
- 10 études rétrospectives dont certaines portant sur une population très importante (3) ou de moyenne importance (5) ont montré que le taux de malformation trouvé après exposition aux contraceptifs œstroprogestatifs est semblable à celui qui apparaît spontanément dans la population générale
- Dans 6 études, les conclusions sont difficiles à tirer du fait ~~du~~ nombre trop petit de cas ou de l'association avec d'autres facteurs. Ces deux données ont moins d'importance que les études prospectives, mais leur importance quantitative est à considérer.

Les enquêtes prospectives recensées sont au nombre de 10.

- 5, c'est à dire 50%, montrent que le risque de malformation est faible; dans 30% des cas, le nombre de patients est trop restreint pour que la fiabilité soit bonne, et dans les 20% qui restent, le risque de malformation est variable sans jamais dépasser 2,7.

Les articles généraux, élaborés après un travail de recherche important et faisant ressortir l'intime conviction des auteurs, indiquent tous , sauf un, que le risque de malformation est minime.

Ainsi, nous pensons pouvoir dire, sans trahir les convictions des auteurs, que l'exposition aux contraceptifs œstroprogestatifs pendant la grossesse ne fait pas augmenter le taux des malformations congénitales. Toutefois , ce risque n'est pas nul puisque ces malformations existent spontanément dans la population générale.

◇ Les progestatifs microdosés d'autre part .

Nous possédons bien peu d'éléments pour pouvoir conclure. Toutefois, les progestatifs utilisés selon cette méthode sont les mêmes que ceux utilisés dans le premier cas et, de plus, avec des doses encore plus faibles. Les deux articles généraux assez récents écartent la possibilité de la survenue de malformations. Ces trois remarques nous conduisent à penser que le risque de malformation après exposition in utéro doit être proche de celui trouvé avec les contraceptifs œstroprogestatifs.

* Les progestatifs sont divisés en trois groupes:

En ce qui concerne la progestérone et ses dérivés assimilables, les auteurs semblent du même avis:

- ° Chez l'animal elle n'a pas été trouvée tératogène aux doses thérapeutiques .

- ° En clinique humaine, seulement des cas isolés anciens (10) la mettent en cause.

La progestérone et ses dérivés assimilables ne semblent présenter aucun risque de malformation

pendant la grossesse s'ils sont utilisés convenablement.

Ainsi, ces molécules ne doivent être utilisées qu'en cas de déficit prouvé en progestérone, car dans le cas contraire, la conservation d'un oeuf malformé congénitalement ne peut qu'invalider les résultats trouvés.

Pour les dérivés de la 17.OH progestérone, les résultats divergent chez l'animal et les données en clinique humaine ne sont pas très importantes. Ainsi, 9 cas isolés anciens les accusent, 4 études rétrospectives sur 6 les mettent hors de cause, ainsi que seulement une étude prospective.

Toutefois, aucun article général ne conclut à leur tératogénicité.

La prudence ne peut qu'être préconisée, c'est pourquoi d'ailleurs le dictionnaire VIDAL les contre-indique pendant le premier trimestre de la grossesse.

Pour les dérivés norstéroïdes, les auteurs sont tous du même avis.

Ces molécules sont tératogènes chez l'animal, leurs effets masculinisant ont été mis en évidence en clinique humaine. Ces dérivés sont cités dans 11 articles généraux, et tous concluent à leur tératogénicité.

Dans une étude rétrospective et dans 4 études prospectives, des malformations ont été décelées sous progestatifs. Il est plausible que s'il s'agissait des deux classes précitées, elles auraient été mentionnées clairement.

Nous pouvons donc dire que ces molécules présentent un danger pour le fœtus humain et qu'elles ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse.

* Les antihormones

Le citrate de clomiphène = CLOMID ® est trouvé tératogène chez l'animal.

20 cas isolés ont mis en évidence une possibilité de malformations. Aucune étude rétrospective ni prospective n'a mis en évidence un taux de malformation supérieur à celui trouvé dans la population générale. Toutefois l'effet tératogène n'est pas écarté. Il est donc prudent de ne pas le prescrire pendant la grossesse.

Le tamoxifène = Nolvadex®

Cette substance semble être tératogène chez l'animal. Les données en clinique humaine sont pauvres du fait des indications particulières de cette spécialité.

cette molécule est contre-indiquée pendant la grossesse, et il est donc nécessaire d'être très prudent.

L'acétate de cyprotérone

Chez l'animal, l'effet tératogène de la molécule ne semble faire aucun doute.

En clinique humaine, nous n'avons à notre disposition que des cas isolés. Bien que les enfants soient nés normaux, il faut être très prudent car nous ne possédons pas un recul suffisant pour conclure.

Toutefois, les risques semblent minimisés avec Diane®, molécule utilisée comme contraceptif oral associé au traitement de l'acné.

7.

Eléments de vocabulaire

7. Eléments de vocabulaire

- anencéphalie: absence d'encéphale.
- aplasie: arrêt du développement d'un tissu ou d'un organe survenant après la naissance.
- atrésie: occlusion complète ou incomplète d'un orifice ou d'un conduit naturel.
- colobome: fissure siégeant au niveau des paupières, de l'iris, de la choroïde ou de la rétine.
- cryptorchidisme: absence des deux testicules dans les bourses, par suite de leur arrêt dans l'abdomen.
- cyphoscoliose: double déviation de la colonne vertébrale à convexité postérieure et latérale.
- dicestrus: repos des sécrétions ovariennes qui préparent à la fécondation et à la gestation.
- ectopie: anomalie de situation.
- encéphalocèle: ectopie à la face externe du crâne d'une partie du cerveau ou de ses enveloppes.
- exencéphalie: encéphale qui est placé en arrière du crâne, la paroi supérieure de celui-ci faisant défaut, ainsi que la paroi postérieure du canal vertébral.
- fentes palatines: fentes situées au niveau du palais.
- fentes labiales: fentes situées au niveau des lèvres.
- hémangiome: malformation constituée par une prolifération des vaisseaux sanguins au niveau des vaisseaux sanguins.
- hydrocèle testiculaire: épanchement de sérosité dans la tunique testiculaire.
- hydrocéphalie: épanchement de liquide séreux dans la cavité des ventricules cérébraux ou entre les méninges.
- hydronéphrose: distension du bassinet, des calices et souvent aussi du rein par l'urine aseptique dont l'écoulement est entravé par un obstacle permanent ou passager ou par un défaut de la tonicité et de la motricité du bassinet.
- hyperplasie: formation d'un tissu pathologique aux dépens d'un tissu sain, ou développement exagéré d'un tissu ou d'un organe.
- hypoplasie: insuffisance de développement d'un tissu ou d'un organe .
- hypospadias: malformation congénitale de l'urètre de l'homme caractérisée par la division.
- inencéphalie: ouverture du crâne à la région occipitale compliquée d'une fissure spinale.
- ménigocèle: hernie des méninges hors de leur enveloppe osseuse naturelle, le plus souvent congénital, exceptionnellement acquise et d'origine traumatique.
- microcéphalie: insuffisance de développement du crâne, sans anomalie de forme, mais s'accompagnant parfois de cécité et d'arriération mentale.
- microphthalmie: réduction congénitale des dimensions du globe oculaire, pouvant réaliser à l'extrême une absence complète de cet organe.
- ovotesticule: présence simultanée dans la même gonade de tissu testiculaire et de tissu ovarien.

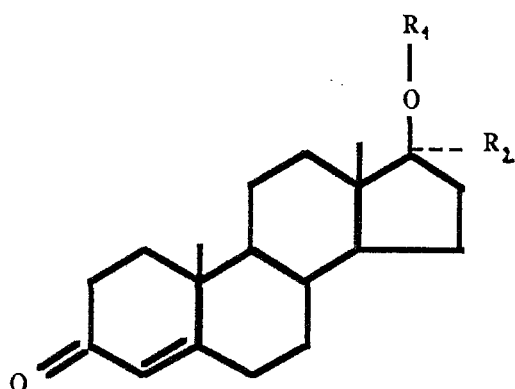
- phocomélie: malformation congénitale caractérisée par l'absence ou le raccourcissement de la racine d'un ou de plusieurs membres, alors que la partie distale est normalement formée.
- pied bot: malformation congénitale du pied de cause inconnue.
- polydactylie: malformation souvent héréditaire caractérisée par l'existence de doigts surnuméraires (complets ou simples moignons).
- pseudohermaphrodisme féminin: sujet génétiquement féminin (XX) possédant deux ovaires, mais dont les organes génitaux externes ont été " masculinisés ". Les grandes lèvres prennent une allure de testicule et le clitoris hypertrophié peut être pris pour une verge.
- syndactylie: malformation congénitale consistant à l'accolement des doigts.
- tératome : tumeur d'origine embryonnaire, formée d'une association de tissus différents.

8.

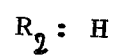
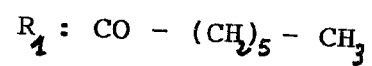
Formules

8. Formules

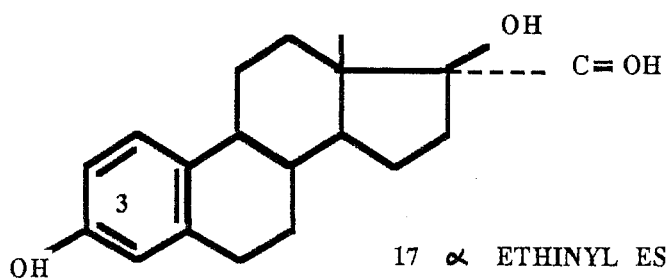
CHAPITRE ANDROGENES



ANDROTARDYL (R)

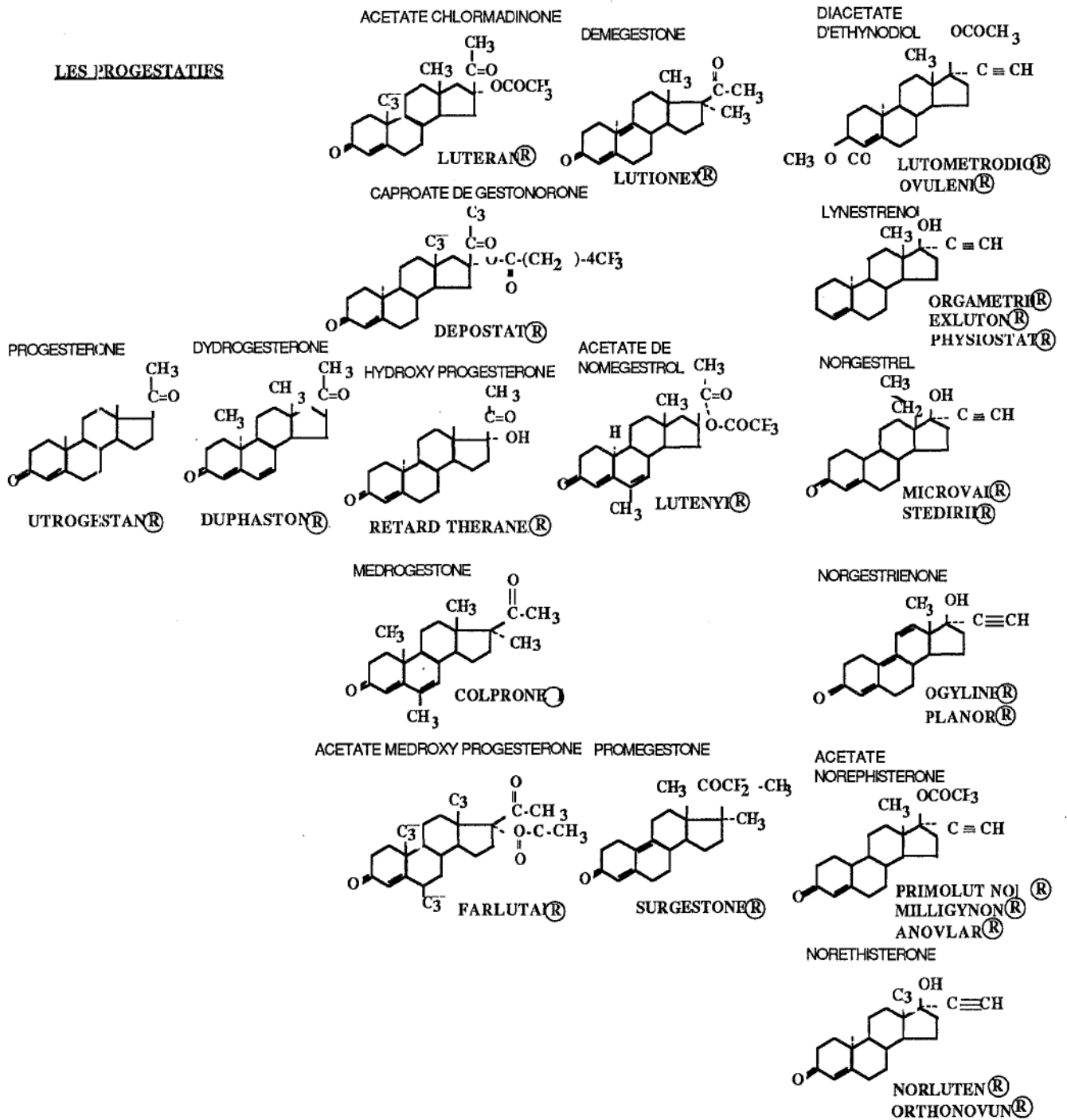


CHAPITRE ESTROGENES



17 α ETHINYL ESTRADIOL

LES PROGESTATIVES



ASSIMILABLE
A LA PROGESTERONE

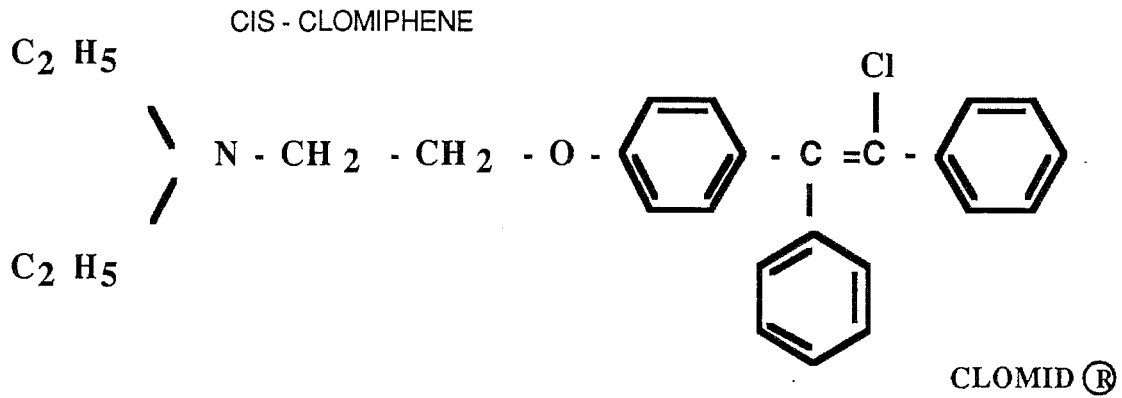
DERIVÉ 17 HYDROXY
PROGESTERONE

DERIVES
NOR-PROGESTERONE
(GROUPE PREGNANE)

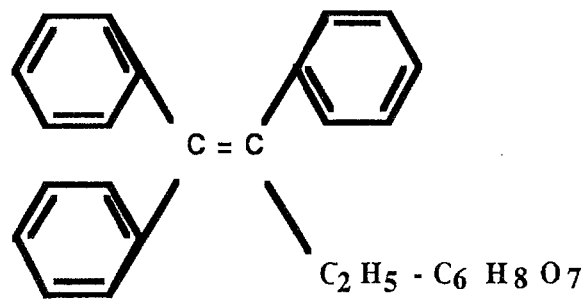
DERIVES
NORSTEROIDES

CHAPITRE ANTIHORMONE

ANTI ESTROGENE

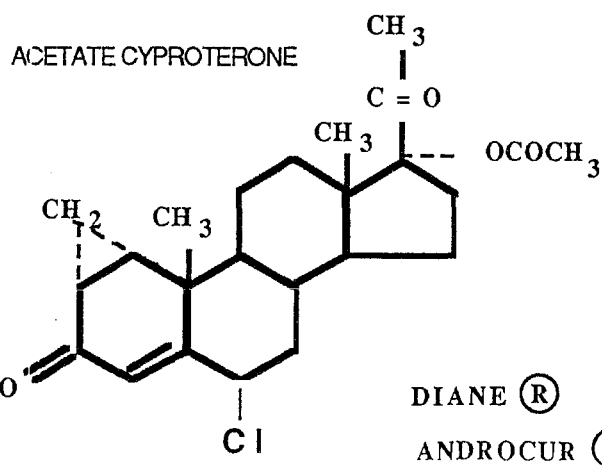


TAMOXIPHENE



NOLVADEX ®

ANTI - ANDROGENE



9 .

Tableaux récapitulatifs

9. Tableaux récapitulatifs

tableau n° 1

ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

DCI	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie Admin.	Durée	Effets observés
Propionate de testotérone	PHOENIX et Collaborateurs 1959	Cochon d'Inde			pendant la gestation	affaiblissement du com- portement sexuel sans anomalies de structure
Propionate de testotérone	HOSHINO 1965	Souris	5mg		le 12e j de gestation	atréisie du vagin rétention de liquide dans les cornes de l'utérus
propionate de testotérone	SWANSON VANDER WERF -FTEN BOSCH 1965	Rat			du 19e j au 22e j. de gestation,	retard mise bas mort intra- utérine
Androgènes	RAYNAUD 1947 JEAN et DELOST 1969	Souris Rat			pendant la gestation	masculinisation mor- phologique des mamelons et même inhibition de ceux-ci
Propionate de testostérone	SMITH WNA 1970	Rat	1,5 à 2mg		le 17e j de gestation	masculinisation de la descendance femelle
propionate de testostérone	FULLER et Collaborateurs 1970	Lapin			le 17e et 29e j de gestation	avortement et dispari- tion partielle de la descendance
propionate de testostérone 1971	DORNER et et SEIDLER	Rat			pendant la gestation	anomalies psycho- sexuelles-malforma- tions organes sexuels int. et extérieurs
Norboléthane méthénolone acétate méthandiénone	BERTOLINI et FERRARI 1969	Lapin Rat Souris			tôt pendant la gestation	avortement

tableau n° 2

ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

D.C.I. Année	Auteurs	Animal	Doses	Voie Ad.	Durée	Effets observés
Ethinyl- estradiol	MORRIS J VAN WAGENENG	Macaques	0,02mg/j 0,1mg/j 0,5mg/j 0,5mg 0,5mg/j 0,5mg/j 0,5mg/j 1mg/j	VO	1-6 j gestation Idem Idem 1-6 j gestation 26-31 j gestation 53-58 j gestation 1-6 j gestation 1-6 j.gestation	mâle normal Idem femelle normale mâle normal mâle normal femelle normale
Ethynil estradiol	YASUDA Y KIHARA T NISHIMURA H 1977	Souris	0,01mg/kg 0,02mg/kg	VO VO	11-17j gestation	12,5% de kératinisation de l'épithélium vaginal 86% de kératini- sation de l'épithé- lium vaginal
Ethynil estradiol	YASUDA Y KIHARA T TAMIMURA T NISHIMURA H 1985	Souris	0,02mg/kg 0,2mg/kg 2mg/kg	VO VO VO	11-17j de gestatio	2 mâles/21 ovo- testicules 2 femelles/20 hypoplasie des ovaires 1 mâle/15 ovo- testicules 1 femelle/9 hypoplasie des ovaires 4 mâles/12 testi- cules intra-abdo- minaux 2 mâles/12 ovo- testicules 1 femelle/11 hypoplasie des ovaires

tableau n°3
CAS ISOLES PUBLIES DANS LA LITTERATURE

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Ethinyl estradiol	COURTINOT B BELAISCH J France	1976	enfant normal	progestérone + EE 11-19 semaine de grossesse
Ethinyl estradiol	KONOPKA P IRONDELLE D LEVARDON M SENEZE J. France	1978	2 jumeaux dont 1 garçon normal	progestérone + EE du début au 5e mois de grossesse

tableau n°4
DONNEES CLINIQUES ENQUETES RETROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Ethinyl estradiol	BIRNBERG +Al	1952	20 cas de malformations parmi 2057 patientes	0,97%
Ethinyl estradiol	LE CALVEZ C MASSON MF France	1977	2 cas d'adénose vaginale sur 35 enfants exposés	EE ou DES Etude non séparée
Ethinyl estradiol	HENRY SUCHET J + Al France	1979	il y a des cellules glandulaires	sur 2 frottis / 4 enfants manque de précision des observations de grossesse

tableau n° 5
DONNEES CLINIQUES-ENQUETES PROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Ethinyl estradiol	SPIRA N +Al	1972 France	fente palatine 1 cas/34 grossesses exposées	distilbène à 1 mois de grossesse
Ethinyl estradiol	HEINONEN O P + Al	1977	1 malformation/89 grossesses	risque relatif 1,89
Ethinyl estradiol	INSERM France	1978	1 fente palatine/57 grossesses à risques	progestérone à 7 j de grossesse distilbène à 1 mois de grossesse EE 7-17j de grossesse

tableau n°6

- ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE -

DC I	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie d'administr ^{on}		Effets Durée observés
Norgestrel Ethinylestradiol	H TUCHMANN DUPLESSIS 1977	rat	10 mg/kg 25 mg/kg 250 mg/kg		De l'implantation jusqu'à la mise bas.	ni anomalie ni malformation ni masculinisation
Norethindrone Ethinylestradiol	PRAHALADA S HENDRICKX A G 1983	singe	5 mg 10 mg 25 mg 50 mg	voie orale	du 21e au 35e du 33e au 46e du 21e au 46e j.de gestation	aucune malformation chez les fœtus vivants
Acétate de nore- thistérone Ethinylestradiol	HENDRICKX A G 1987	macaques Babouins	1* fois d humaine 10* 100* 300* 1000*	voie orale	du 20e au 50e j de gestation	A 100 * dose théra- peutique malforma- tion du squelette A 300*:2 cas d'aug- mentation distance anogénitale A 1000*:réduction ouverture vaginale

tableau n°7

- DONNEES CLINIQUES-ENQUETES RETROSPECTIVES -

DC I	Auteurs	Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
contraceptifs oraux (c o)	PETERSON.WF.. + collaborateurs		1969	1141 patientes 15 femmes enceintes tous les enfants normaux	Novembre 1967 Juillet 1964
contraceptifs oraux	ROBINSON SC.		1971	1250 enfants 46 grossesses sous pilule 2% malformations	Exposition moyenne 2,5 mois
contraceptifs oraux	NORA.JJ NORA AH		1973	224 patientes avec malforma- tions cardiaques 20 enfants exposés pendant cardiogénèse	4/262 enfants dans dans le gp témoin
contraceptifs oraux	MULVIHILL JJ . + Collaborateurs.		1974	88 patientes ayant transposi- tion gros vaisseaux 4 enfants exposés pendant grossesse.	1968-1973 association non significative.
contraceptifs oraux	YASUDA M MILLER J R		1975	135 cas malformations cardiaques 5,2% exposition	4,3% dans série témoin
contraceptifs oraux	HECTOR E + Collaborateurs PORTO RICO		1978	2741 femmes utilisant les c.o 103 naissances 10,7% malformations	1961_1965 120 témoins 16,7% malformations différence non significative
contraceptifs oraux	ROTHMAN K J + Collaborateurs BOSTON		1978	1448 femmes conception après arrêt court c o 4,3% malformations	Témoin : jamais c o 3,3% malformations
contraceptifs oraux	LORBER C A + Collaborateurs.		1979	91 cas anomalies congénitales 4 expositions pendant grossesse	période de 10 mois
contraceptifs oraux	J LEJEUNE M PRIEUR		1979	730 cas de trisomie 21 23% femmes utilisent les c o	arrêt c.o.< 6mois avant conception: 83 cas arrêt c.o. > 6 mois: 82 cas
contraceptifs oraux	ALBERMAN E +collaborateurs Pays de Galles		1980	3579 utilisatrices	Témoin : 0,31% 0,52% malformations
contraceptifs oraux	JANERICH D T +collaborateurs New York		1980	715 utilisatrices 2,0 malformations majeures.	
hormones sexuelles femelles.	Rapport OMS BRACKEN.MB. + Collaborateurs.		1981 1978	voir texte	
Contraceptifs Oraux	HADJIGEORGIOU.E. + Collaborateurs Athènes		1982	15535 femmes 2,3% malformations	1975-1977
Contraceptifs Oraux	LINN.S. + Collaborateurs		1983	12440 cas: pas de malformations.	
Contraceptifs Oraux	PRAVIN.NK. ANDREWS.J. Pays de Galles.		1986	10479 enfants, 2859 utilisa- trices dans les 3 mois avant conception: 2,83% de mal- formations	1974-1976 7620 témoins sans contrac. oraux: 2,95% malformations

tableau n° 8

DONNEES CLINIQUES-ENQUETES PROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Contraceptifs Oraux (CO)	HARLAP S + AI	1975	432 enfants exposés 10,8% malformations majeures	Excès de malfor- mations cardiaques et gros vaisseaux 7,76%ds gp témoin
CO	NORA JJ NORA AH	1976 1978	100 cas: -4 anomalies cardio-vasculaires majeures -1 anomalie squelette -1 anomalie gastro-intestinale -1 anomalie génito-urinaire -2 anomalies neurologiques -9 malformations mineures 118 femmes 1 cas de malformation	73/100 témoins étude trop petite 1973-1976 groupe trop faible pour pouvoir con- clure sur la signi- fication des résul- tats
CO	HEINONEN OP + AI Etats Unis	1977	50282 mères 278 utilisatrices CO malformations cardiaques	1958-1965 risque relatif: 2,4
CO	SAVOLAINEN E + AI Finlande	1981	aucune différence entre le groupe témoin et le groupe étudié	risque relatif 0,95
CO	IN GUICHOUX 1983 - VESSEY - ORTIZ-PEREZ - KAZAN	1979 1979 1980	prise accidentelle: aucune preuve tératogénicité 10,7% malformations gp exposé 10479 naissances. chez uti- lisatrices CO: 2,95% malformations. chez témoins: 2,83% malformations	16,7% malforma- tions gp témoin 1974-1976
CO	WISEMAN RA + AI	1984	1042 cas 1023 témoins pas association malformations cardiaques et CO	réévaluation de l'étude de HEINONEN OP
CO	HARLAP S + AI Israël	1985	33545 naissances 30% femmes sous CO 2,4% femmes CO pendant conception	risque 0,5-1,5 CO même mois con- ception. risque: 0,7-2,5 CO après conception

tableau n° 9

ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

DCI	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie Administ.	Durée	Effets observés
Dydrogestérone	MAROIS M 1962	Rat	10mg/j	VO ou SC	14-20 j gestation	
Hydroxyproges- térone caproate	SEEGMILLER + Al 1983	Rat	10-100-200 fois dose humaine	SC	6-15 j gestation	fente palatine cryptorchidisme non significatif
Médroxyproges- térone	PRAHALADA + Al 1985	Singe	25mg/kg 100mg/kg		1 seule fois le 27e j + ou - 2 j	pseudoherma - -phrodisme diminution du pénis avec ou sans hypospadias
Progestérone Médroxyproges- térone	JAROSZ SJ DUKELOW WR 1965	Vison Vison	5mg 2mg	IM IM	le 15e j ou le 20 j 14-19 j le 8e j	action sur la période de gestation le nombre de portées et le nombre de petits par portée
	HENDRICKX AG + Al 1987	"	voir tableau	dans texte		

tableau n° 10
DONNEES CLINIQUES-ENQUETES RETROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Acétate de médroxyprogestérone	POWELL LC + AI	1971	1 cas de malformation majeure 8 cas de malformations mineures 89 patients exposés	association non significative
Médroxyprogestérone Progestérone	LORBER CA + AI	1979	3 cas de dyxmorphisme	
Progestatifs	AARSKOG D	1979	130 cas hypospadias 11 expositions pendant la grossesse	
Progestérone Acétoxyprogestérone	KUPPERMAN 1961	1961	62 enfants exposés 14 enfants exposés descendance féminine partiellement masculinisée 2 des 38 garçons: hypospadias	1 dans chaque groupe
Caproate d'hydroxypro- gestérone. Progestérone +AI Progestatifs	RESSEGUIE L -	1985	pas d'excès de malformation parmi 988 enfants exposés	
Progestérone Progestérone	ROCK AJ + AI	1985	pas de malformation parmi 42 grossesse 2 cas de malformations congénitales - méningomyelocèle - non descente d'un testicule	ovule huile association non significative
Progestérone Hydroxyprogestérone	CHECK JH + AI	1986	1,3% malformations	ovule molécules non téatogènes
Progestatifs Acétate de médroxypro- gestérone Caproate d'hydroxypro- gestérone	LAMMER EJ	1986 + AI	atrésie œsophagienne	pas d'association significative

tableau n° 11
DONNEES CLINIQUES-ENQUETES PROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année public.	Résultats	Remarques
Progestérone Dérivés de la Pro- gestérone:DUPHA- -STAN®,LUTE- -RAN® Progestatifs non dérivés progestéro- -ne:NORLUTEN®	SPIRA.N. +Al France	1972	-94 femmes:2,1% malformations -162 femmes:1,8% malformations -18 femmes:11,1% malformations	1963-1969 T=2% malformations association non significative non utilisé au cours de la grossesse: masculinisation
Progestatifs seuls	HARLAP.S.	1975	274 patients 12,77% malformations	
Progestérone Dérivés de la Pro- gestérone autres que contraceptifs	INSERM	1978	167 femmes 5 cas malformations -fente palatine -microcéphalie -hématome rétro-placentaire -atrésie œsophagienne -syndactylie 243 femmes 6 cas malformations -hydrocéphalie -fissure palatine et membre supé- -rieur droit -microcéphalie -microphthalmie -syndrome de Pierre Robin -atrésie iléale	Exposition -à 7j de grossesse -à 1,5mois et 2 mois -au 3e mois de grossesse -au 2e mois de grossesse -pdt les 3 1ers mois grossesse 6-8sem.de grossesse -3e sem.grossesse et 1,5mois -1er mois de grossesse -5-6 sem.de grossesse -1er mois de grossesse
Progestatifs	in SIMPSON.JL. -KULLANDER+ KALLEN 1976 Suède	1985	6379 grossesses 194 malformations 2,6% expositions	population témoin: 2%
Progestérone	-GOIJARD + RUMEAU- ROUQUETTE	1977	12895 patientes.1,8% de malformations	pas de différence par rapport aux témoins
Progestatifs	-HEINONEN +Al 1979		866 expositions 8,7% de malformations risque cardiaque:1,8	T=6% malformations 0,8% malformations cardiaques
Progestatifs	-GOIJARD +Al 1979		3451 patientes 133 expositions 3,8% malformations	T=2,3% malformations
Progestérone	-MICHAELIS+Al 1983 in EICKSTEDT KW.LANG M.	1987	13643 grossesses 1,3% malformations	pas de différence par rapport aux témoins
Acétate de médorxy progestérone ou hydroxyprogestérone	-KATZ L. et SKORNIK J.		1 608 enfants pas d'augmentation de tératogenicité	500 mg IM

tableau n° 12

ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE

D.C.I.	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie adm..	Durée	Effets observés
Citrate de Clomiphène	MORRIS JM. 1970	Lapin			1er et 2e jour de gestation	malformations digestives et du crâne absence de paupières membres chétifs fentes palatines hydrocéphalie
Citrate de Clomiphène	ENEROTH G. +AL 1971	Rat	fortes doses			forme moyenne de cataracte
Citrate de Clomiphène	NISHIMURA 1976	Rat	8mg/kg 40-200mg/kg/j	VO VO		malformations embryoléthalié
Citrate de Clomiphène	SCHARDEIN 1976	Rat Lapin				anomalies mineures du squelette
Citrate de Clomiphène	Mc CORMACK CLARK JM. 1979	Rat Sprague Dawley	2mg/kg/j	inject	le jour 0 de gestation ou le jour 5 de gestation ou le jour 12 de gestation	pas de gestation - épithéliums anormaux au niveau vagin col utérus oviductes chez bébés et mères 50% de gestation 4/6 fem.gestantes épith.métaplasique utérus oviductes sans épith. malformation épith.col malformation testicules et épidydimés
Citrate de Clomiphène	SAULNIER 1984	Souris Lapin				action embryoléthale téatogénicité importante et multiple chez le lapin
Citrate de Clomiphène	ROZENBAUM H 1984		Rat	fortes doses	période néonatale	pdt la gest. altération des fœtus perturbation de la sensibilité ultra. aux œstrogènes dégénération des spermatozoïdes

tableau n°13
DONNEES CLINIQUES-CAS ISOLES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Clomiphène	DYSON JL. KHOHLER HG.	1973	-1 cas d'anencéphalie spina bifida cypho-scoliose hydronéphrose bilatérale légère -1 cas d'anencéphalie	filie mort-née, mère traitement à la prométhazine garçon: prise
clomiphène				alors qu'elle était enceinte depuis 1 mois âge avancé de l'ovule ou du spermeinséminé?
Clomiphène	SANDLER B.	1973	-1 cas d'anencéphalie spina bifida légère	
Clomiphène	BARRETT C. HAKIM C.	1973	-1 cas d'anencéphalie	mort-né 10 autres médicaments
Clomiphène	FIELD B. KERR C.	1974	-1 cas de méningomyélocèle syndrome d'Arnold Chiari: aqueduc étroit microgyrte hydrocéphalie -1 cas d'anencéphalie	mort enfant à 1 mois d'une septicémie filie
Clomiphène	BERMAN P.	1975	-1 cas de complications neurologiques multiples malformations des viscères et du squelette	filie à 4,5 mois de grossesse. dimenhhydrinate= DRAMAMINE®
Clomiphène	NEVIN NC. HARLEY JMG.	1976	-1 cas d'anencéphalie méningomyélocèle -1 cas d'inencéphalie -1 cas microcéphalie encéphalocèle -1 cas microcéphalie encéphalocèle -1 cas microcéphalie encéphalocèle méningomyélocèle -1 cas d'anencéphalie	mort-né mort 30 mn ap.naissance avortement
Clomiphène	AHLGREN M. + AI	1976	-1 cas méningocèle	
Clomiphène	UJVARI E. GAAL A.	1976	-1 cas d'anencéphalie	
Clomiphène	SINGH M. SINGH S.	1978	-1 cas méningomyélocèle	
Clomiphène	REDFORD DMA. LEWIS I.	1978	-1 cas de polymalformations	
Clomiphène	BIALE Y. +AI	1978	-1 cas d'anencéphalie -1 cas d'anencéphalie spina bifida	malformation repérée chirurgicalement
Clomiphène	YLIKORKALA C.		1 cas de malformations respiratoires cardiaques.génito-urinaires	mort
Clomiphène	LAING + AI		1 cas d'aplasie rétinienne	

tableau n° 14

DONNEES CLINIQUES-ENQUETES RETROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Clomiphène	Mc GREGOR AM. +AI	1968	2616 grossesses 38 malformations (1,7%)	5 cas de mongolisme *repris par ROZENBAUM en 1984
Clomiphène	GODFARB M. +AI	1968	160 grossesses 2 malformations (1,2%)	*
Clomiphène	CASPI E. HIRSCH H.	1969	39 grossesses 1 malformation majeure	*
Clomiphène	MURRAY M. OSMOND-CLARKE	1971	114 grossesses 1 malformation majeure	*
Clomiphène	HACK M. +AI	1972	96 grossesses 2 malformations majeures 2 malformations mineures	*
Clomiphène	RUST LA. +AI	1974	40 grossesses pas de malformation	*
Clomiphène	AHLGREN M. +AI Suède	1976	148 grossesses 8 malformations majeures: 5,4% 8 malformations mineures: 5,4%	
Clomiphène	ASCH RH. + GREENBLATT RE.	1976	Etude sur 15 ans 2,4% malformations	
Clomiphène	GARCIA J. +AI	1977	63 grossesses pas de malformation	*
Clomiphène	GORLITSKY GA. +AI	1978	45 grossesses 5 malformations mineures	*
Clomiphène	DRAKE TS. +AI	1978	33 grossesses pas de malformation.	*
Clomiphène	ADASHI EY. +AI USA	1979	86 grossesses 3,1% malformations	250mg:cloison septale 500mg:fente palatine

tableau n° 15
DONNEES CLINIQUES-ETUDES PROSPECTIVES

D.C.I.	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
Clomiphène	BARRAT J. LEGER D. France	1979	*26 grossesses clomiphène seul -1 polymalformé -4 cas d'hypotrophie *10 grossesses clomiphène + hCG -1 cas souffle cardiaque *23 grossesses clomiphène + hCG +hMG -6 cas d'hypotrophie -2 morts -1 colobome + 2 souffles cardiaques	-éventuellement toxoplasmose à 2 ans, le souffle a disparu
	BARRAT J. LEGER D.+Al France	1979	*492 grossesses -13 malformations avec 7 morts, 1 mineure et 1 oculaire	-jumeaux - souffles non confirmés - clomiphène seul ou avec hMG ou hMG + hCG
Clomiphène	GYSLER M.+Al USA		1982 moyenne: 2,6% malformations	193 grossesses
Clomiphène	CORREY +Al USA	1982	137 grossesses 5 malformations	in "Iatrogenic diseases" 1986
Clomiphène	SEKI +Al USA	1983	83 grossesses 3 malformations	"
Clomiphène	KURASHI K. AONO T. MINAGAWA J. MIYAKE A. Japon	1983	1034 grossesses 1976-1980 -malformations majeures: 1% -malformations mineures: 1,3%	pas différence significative si grossesses spontanées 1,1% 0,6%
Clomiphène	LUNENFELD B. +Al Israël		1986 -5 malformations majeures: 1,45% -11 malformations mineures: 3,2%	344 grossesses

- ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTERATURE -

(tableau n° 16)

DC I	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie d'adminis	Durée	Effets observés
tamoxifène	FURR BJA. + collaborateurs 1976	lapin	2 mg/kg/j	v.o.	le 10 ^e jour de gestation	2/4 : pas de naissance 1/4 prématuré 1/4 : saignements en cours de gestation diminution de la durée. de gestation et du nbre de petits vivants
tamoxifène	FURR BJA. + collaborateurs 1979	rat	>2 mg/kg/j = dose maxi pas d'avortt		7 ^e au 19 ^e jour de gestation	pas d'effet tératogène qlq cas de côtes nouées
tamoxifène	FURR BJA. + collaborateurs 1979	lapin	>2 mg/kg/j		administration pendant la gestation	pas d'effet tératogène
tamoxifène	ESAKI K. SAKAI Y. 1980	lapin	0,25 0,50 1,0 mg/kg/j 2,0 4,0	v.o.	6 ^e au 18 ^e jour de gestation	malformation squelette qlq avortements augment ^{on} mort fœtale => avortement
tamoxifène	ESAKI K. SAKAI Y. 1980	lapin	0,016mg/kg	v.o.	6 ^e au 18 ^e jour de gestation	pas d'effet tératogène
tamoxifène	CLARK J.H. + collaborateurs 1980	rat	100 µg	s.c.	7 ^e jour de vie	hétérogénéité cellulaire au niveau de l'épithélium utérin
tamoxifène	FURR BJA. + JORDAN V.C. 1984	ouistiti	10 mg/kg/j		période d'organogénèse	pas d'effet tératogène
tamoxifène	TAGUCHI O. + NISHIZUKA Y. 1985	souris	20 µg/j	s.c.	3 j. de suite à partir 1 ^{er} jour de vie	hypospadias hypoplasie du col utérin atrophie utérus adénose vaginale absence de corps jaune.

- ETUDES CHEZ L'ANIMAL PUBLIEES DANS LA LITTÉRATURE -

(tableau n° 17)

DC I	Auteurs Année	Animal	Doses	Voie d'adminis	Durée	Effets observés
acétate de cyprotérone	Gogfott D.A. + collaborateurs 1971	Cochon d'Inde mâle			pendant période néonatale	durant vie adulte prostate et vésicules séminales ne répondent pas à la testostérone.
acétate de cyprotérone	ELGER W. + collaborateurs 1971 JOST A. 1971-1972	Cochon d'Inde			pendant période de gestation	prévention de la masculinisation du fœtus mâle
acétate de cyprotérone	GRAF K.J. + collaborateurs 1972	Cochon d'Inde			pendant la gestation	masculinisation du fœtus femelle
acétate de cyprotérone	RE T. + collaborateurs 1975	Rat Wistar	2 mg/j 5 mg/j 10 mg/j		11 ^e -14 ^e jour de gestation	-mâle raccourcissement distance ano-génitale
acétate de cyprotérone	NEWMANN + collaborateurs 1979	Rat	1 mg (dose minimum)	sous-cutanée	pendant la gestation	-féminisation -virilisation des fœtus
acétate de cyprotérone	EIBS H.G. + collaborateurs 1982	Souris	5-900 mg/kg 30 mg/kg en 1 fois	injectable injectable	le 2 ^e jour de gestation du 1 ^o au 12 ^e j de gestation variable pour chaque animal	après 120 mg/kg =>augm ^{on} des morts fœtales. -anencéphalie 1,5% -fente palatine -malform urinaires pulmonaires 0,6% cardiaques 0,8% au 5 ^e -6 ^e j malform vessie reins au 8 ^e -9 ^e j malform respiratoires au 10 ^e -11 ^e j fente palatine au 8 ^e -10 ^e j hernie diaphragmatique
acétate de cyprotérone	GOMEZ F.. + collaborateurs 1984	Rat	0,5 mg/j 1 mg/j	injectable s.c.	du 15 ^e au 20 ^e j de gestation gestation	dysrégulations endocriniennes persistantes à l'âge adulte.

tableau n° 18

-DONNEES CLINIQUES-CAS ISOLEES-

DCI	Auteurs Pays	Année de publication	Résultats	Remarques
acétate de cyprotérone	STATHAM B.N. + collaborateurs Angleterre	1985	◊ <u>enfant</u> masculin <u>normal</u>	DIANE® 5-6 semaines après conception.
acétate de cyprotérone	BYE P. (SHERING).	1986	◊ <u>enfant</u> masculin <u>normal</u> ◊ .un <u>enfant</u> masculin ◊ <u>13 cas d'enfants</u> masculins <u>normaux</u>	DIANE® avant 6ème sem. après conception. Exposition pendant toute la période d'organogénèse. 50 ou 100 mg/j du 5 ^e au 25 ^e j.ou du 5 ^e au 14 ^e j. de chaque cycle. DIANE® pendant période organogénèse.
acétate de cyprotérone	BERGH T. BAKOS.O. BAKOS O. Angleterre	1987	◊ <u>Avortement</u> enfant masculin <u>normal</u>	100 mg/j pendant 10 j. + EE 50 µg/j. pendant 21 j pendant 17 semaines de grossesse.

10.

Bibliographie

10. Bibliographie

- 1-AARSKOG D.MD.-Maternal Progestins as a possible cause of hypospadias -Medical Intelligence.1979.300.n.2.pp.75-78.
- 2-ACHARD B.-Les oestroprogestatifs en début de grossesse - Contraception - Fertilité - Sexualité. 1978. 7.n.2.pp 111-115.
- 3-ADASHI ELI Y.MD. et Al. Gestional outcome of clomiphene related conceptions. Fertility and Sterility. 1979. 31. n.6. pp.620-626.
- 4-AHLGREN M. et Al. Outcome of pregnancy after clomiphene therapy. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 1976. n.55. pp.371-375.
- 5-ALBERMAN E. Outcome of Pregnancies Following the Use of Oral contraceptives - International Journal of Epidemiology - 1980. 9.n.3.pp 207-213.
- 6-AMBANI LM.MD. et Al. The Hormonal contraceptives teratogenic. Fertility and Sterility - 1977.28.n.8.pp 791-797.
- 7-AUDRA P. Peut-on prescrire des oestrogènes pendant la grossesse? - Rev. Franç. Gynec. 1979.74.n.2.pp 137-140.
- 8-BARRAT J. et LEGER J.Avenir des grossesses obtenues après stimulation de l'ovulation. J.Gyn.Obst.Biol.Repr. 1979. 8. pp.333-342.
- 9-BAUDET JH. et Al. La Thérapeutique progestative et la grossesse. Gazette Médicale - 1985.92.n.16.pp 83-88.
- 10-BERCOVICI JP. LA contraception progestative. Contraception. La revue du Praticien. 1987. 37,38. pp.2277-2283.
- 11-BERGERET A . et Al. Oestroprogestatifs et grossesse. Lyon Pharmaceutique. 1984. 35. n.4. pp 213-216.
- 12-BERGH T.et Al. Exposure to antiandrogen during pregnancy: case report. British Medical Journal. 1987. 924. pp.677-678.
- 13-BYE P. Comments on conception during "Diane" therapy: a successfull outcome. British Journal of Dermatology. 1986. 114. n.4. p.516.
- 14-CHAMNES GC. et Al. Abnormal reproductive development in rats after neonatally-administered antiestrogen (Tamoxifen). Biology of Reproduction.1979. 21. pp.1087-1090.
- 15-CHECK JH. MD et Al. The risk of foetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy - Fertility and Sterility - 1986. 45. n.4. pp 575-577.
- 16-CHEZ RA. MD. Proceedings of the Symposium " Progesterone, Progestins and fetal Development". Fertlity and Sterility - 1978. 30. n.1. p 16.
- 17-CLARK JH. et AL. Effect of clomiphene derivatives on the reproductive tract in the rat and baboon. Hormones and Cancer. 1980.pp.295-307.
- 18-COUZINET B. et SCHAISON G. Contragestion. Contraception. La Revue du Praticien. 1987.37,38. pp.2285-2290.

- 19-Du bon usage du médicament. Bulletin de l'ordre. 1983. n.270. p.932.
- 20-EDGREN RA. Contraceptifs oraux et récentes études de tolérance. Contraception - Fertilité - Sexualité. 1983. 11. n. 9. pp 975-982.
- 21-EIBSH G. et Al. Teratogenic effects of cyproterone acetate and medroxyprogesterone treatment during the pre and post implantation period of mouse embryos.1. Teratology. 1982. 25. pp.27-36.
- 22-EICKSTEDT and LANG M. Side Effects of Drugs - Side Effects of Drugs. 1987. 11. n. 42.
- 23-ESAKI K. et SAKAI Y. Influence of oral administration of tamoxifen on the rabbit foetus. Publication en Japonais. 1980. 3. pp.217-231.
- 24-ESAKI K. et SAKAI Y. An assessment of the maximal non-effective dose level in a teratogenicity study on tamoxifen in rabbits. Publication en Japonais. 1980. 3. pp.233-238.
- 25-FOULQUES H. et ROLET F. Progestatifs: Risques foetaux et mutagènes. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1986. 27. n.4.5 pp 141-145.
- 26-FOURNIE A. Thérapeutique des maladies maternelles. Les actualités pharmaceutiques. n.191. pp.24-26.
- 27-FURR BJA. et AL. The effects of Novaldex (tamoxifen citrate; ICI 46,474) on pregnancy in rabbits. J.Reprod.Fert. 1976. n.48. pp.367-369.
- 28-FURR BJA. et JORDAN VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. Pharmac.ther. 1984. 25. pp.127-205.
- 29-GOMEZ F. et Al. Foetal exposure to low doses of cyproterone acetate in the rat leads to functional endocrine abnormalities despite normal sexual morphogenesis. Acta Endocrinologica. 1984. 106. pp.411-419.
- 30-GRAHAM S. et FRASER IS. The progestogen only mini pill. Contraception. 1982. 26. n.4. pp.373-388.
- 31-GUERITEE N. Pleins feux sur la virilisation in utero du foetus de sexe féminin consécutive à l'administration, à la mère, pendant la grossesse, de nouveaux progestatifs de synthèse actifs par voie buccale. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1960. n.1-3. pp.267-272.
- 32-GUICHOUX JY. Bilan médical des traitements œstroprogestatifs. Paris Maloine 1983. pp.521-535
- 33-HADJIGEORGIOU E. et Al. Cardiovascular Birth Defects and Antenatal Exposure to Female Sex Hormones. Der Pharmacol. 1982. 5. pp.61-67.
- 34-HARLAP S. et Al. Birth defects and œstrogènes and progestérones in pregnancy. The Lancet. 1975. n.3. pp.682-683.
- 35-HARLAP S., MB, BS et Al. Congenital anomalies in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. Int. J. Fertil. 1985. 30. n.2. pp.39-47.
- 36-HAYS DP. Teratogenesis: A review of the basic principles with a discussion of selected agents: part 3. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. 1981. 15. Sept. pp.641-643.

- 37-HAYS DP. Teratogenesis: A review of the basic principles with a discussion of selected agents: part 2. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 1981, 15, Sept. pp.542-545.
- 38-HEATHER-ASHTON MA. Teratogenic Drugs. Adverse Drug Reaction Bulletin, 1983, 21, n.101, pp.372-375.
- 39-HEINONEN OP. et Al. Cardiovascular Birth Defects and Antenatal Exposure to Female Sex Hormones. The New England Journal of Medicine, 1977, 296, n.2, pp.67-70.
- 40-HEINONEN OP. et Al. Hormones, Hormone Antagonists and Contraceptives. Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1982, 31, pp.388-400.
- 41-HENDRICKX AG. et Al. Embryotoxicity of Sex steroid Hormones combinations in Non Human Primates: 1-Norethisterone Acetate + Ethinylestradiol and Progesterone + Estradiol Benzoate (Macaca mulatta, Macaca fascicularis, and Papio cynocephalus). Teratology, 1987, 35, 1, pp.119-127.
- 42-HENDRICKX AG. et Al. Embryotoxicity of Sex steroid Hormones combinations in Non Human Primates: 2-Hydroxyprogesterone Caproate Estradiol Valerate. Teratology, 1987, 35, 1, pp.129-136.
- 43-HENRY-SUCHET J. et Al. Examen cytologique de petites filles âgées de 1 à 10 ans. Gynécologie, 1979, n.30, pp.453-458.
- 44-HERBST AL., MD. Diethylstilbestrol and other Sex Hormones During Pregnancy. Obstetrics and Gynecology, 1981, 58, n.5, pp.355-405.
- 45-Iatrogenic Diseases. D'ARCY PF. et GUIFFIN JP. 3ème éd. Oxford Medical Publication, 1986, p.457.
- 46-Institut national de la santé et de la recherche médicale. INSERM, 1978, ch.13, pp.189-209.
- 47-JAROSZ SJ. et DUKELOW WR. Effect of Progesterone and Medroxyprogesterone Acetate on Pregnancy Length and Litter Size in Mink. Laboratory Animal Science, 1985, 35, n.2, pp.156-158.
- 48-JOST A., MD. Symposium on drugs and unborn child. Hormonal effects on foetal development. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1973, 14, n.4, pp.714-720.
- 49-KASAN PN. et ANDREWS J. The effects of recent oral contraceptive use on the outcome of pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1986, 22, pp.77-83.
- 50-KRICKER A., MPH et Al. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. Am.J. Obstet. Gynecol. 1986, 155, n.5, pp.1072-1078.
- 51-KURACHI K. MD. et Al. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene induced ovulation. Fertility and Sterility, 1983, 40, n.2, pp.187-189.
- 52-LAMMER EJ. et Al. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. JAMA, 1986, 255, n.22, pp.3128-3132.
- 53-LECALVEZ C. et Al. Recherche cytologique d'adénose vaginale chez la petite fille de 5 ans: observations d'enfants avec et sans traitement œstrogénique au cours de la vie intra-utérine. Arch. Anat. Cytol. Path. 1977, 25, n.5, pp.365-369.

- 54-LEJEUNE J. et PRIEUR M. Contraceptifs oraux et trisomie 21. Etude rétrospective de 730 cas. Annales de Génétique. 1979. 22, n.2. pp.61-66.
- 55-LINN S.MD. et Al. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. Am.J. Obstet. Gynecol. 1983. 17. n.8. pp.923-928.
- 56-LORBER CA. et Al. Is there an embryo-fœtal exogenous sex steroid exposure syndrome. Fertility and Sterility. 1979. 34. n.1. pp.21-24.
- 57-LUNENFELD B. et AL. Drugs used in ovulation induction. Safety of patient and offspring. Human Reproduction. 1986. 1. n.7. pp.435-439.
- 58-MAROIS M. Absence de propriétés masculinisantes ou féminisantes d'un progestatif actif, la dydrogestérone chez le rat mâle ou femelle adulte et chez le fœtus de rat. Bulletin de l'Académie de Médecine. 1962. 146. n.16. pp.354-364.
- 59-MARTINDALE. The extra pharmacopoeia. 27ème éd. The Pharmaceutical Press. 1977. p.1392.
- 60-Mc CORMACK S. et Al. Clomid administration to pregnant rats causes abnormalities of the reproductive tract in offspring and mothers. Science. 1979. 204. pp.629-631.
- 61-MILLS JL. et Al. Effects of prenatal estrogen exposure on mal genitalia. Pediatrics. 1978. 62. n.611. pp 1160-1165.
- 62-MAURIS Mc. LJ. et Al. The use of post ovulatory estrogens to prevent implantation. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973. 115. n. 1. pp 101-106.
- 63-MOULIN MA. et Al. Les embryopathie médicamenteuses. Quest Médical. 1979. n. 10. pp 651-656.
- 64-NEWMANN et Al. Androgenisation in women. Symposium Berlin . Experta Medica Edit. 1979. pp.147-192.
- 65-NISHINURA H. MD, and TANIMURA T. MD. Hormones and anti-hormones. Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. 1976. pp 153-165.
- 66-NORA JJ. et NORA AH. Congenital abnormalities and first - trimester exposure to progestagens and estrogen. The Lancet. 1976. Feb. 7. pp 313-314.
- 67-NORA JJ. et NORA AH. Birth defects and oral contraceptives. The Lancet. 1973. April 28. pp 941-942.
- 68-OLIVE G. et SUREAU C. Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Sem. Hôp. Paris. 1987. 28 Mai. pp 1949-1969.
- 69-Effets des hormones sexuelles femelles sur le développement du fœtus et sur la santé de l'enfant. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Librairie Arnette. 1981. pp 3-87.
- 70-ORTIZ-PEREZ HE. MD. et Al. Abnormalities among offspring of oral and monoral contraceptive users. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979. 134. n.5 pp 512-517.
- 71-PETERSON WF. Pregnancy following oral contraceptive therapy. Obstetrics and Gynecology. 1969. 34. n.3. pp.363-367.
- 72-POWELL LC. Jr .MD et SEYMOUR RJ. MD. effects of depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971. 110. n.1. pp 36-41.

- 73-PRAHALADA SE. et HENDRICKX AG. Embryotoxicity of norelestrin, a combined synthetic oral contraceptive, in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). Teratology. 1983. 27. pp.215-222.
- 74-PRAHALADA SE et Al. Embryotoxicity of a single dose of medroxyprogesterone acetate (MPA) and maternal serum MPA concentrations in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). Teratology. 1985. 32. pp.421-432.
- 75-Progesterone and progestins par Bardin MD, Edwin , Milgröm MD, Pierre Mauvais, Jarvis MD. New York C.wayne. pp.259-276.
- 76-RAVN J. MD. Pregnancy and progeny after long-term contraceptive treatment with low-dose progestogens. Current Medical Research and Opinion. 1975. 2. n.10. pp.616-619.
- 77-RE T.et Al. Teratological effects of cyproterone acetate. Pharmacologist. 1975. 17. n.179. p.208.
- 78-RENAUD R. et LELLOUCHE D. La contraception orale œstroprogestative en 1987 et ses complications. Contraception. La Revue du Praticien . 1987. 37,38. pp.2267-2275.
- 79-RESSEGUIE LJ.MD. et Al. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmest country, Minnesota, 1936-1974. Fertility and Sterility. 1985. 43. n.4. pp.514-519.
- 80-ROBINSON SC.MD. Pregnancy outcome following oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971. 109. n.3. pp.354-358.
- 81-ROCK JA.MD. et Al. Foetal malformations following progesterone therapy during pregnancy: a preliminary report. Fertility and Sterility. 1985. 44. n.1. pp.17-19.
- 82-ROQUIER-CHARLES D. La contraception hormonale œstroprogestative La contraception hormonale progestative. Les Actualités Pharmaceutiques. n.238. pp. 36-50
- 83-ROOZE M. Principes et concepts de la tératogénèse. 1. L'agression tératogène. Rev.Méd.BruX. 1980. 1 .pp.523-533.
- 84-ROTHMAN KJ., Dr PH. et LOVIK C. MSc. Oral contraceptives and birth defects. The New England Journal of Medicine. 1978. 299. n.10. pp.522-524.
- 85-ROZENBAUM H. Devenir des grossesses après traitement par inducteurs de l'ovulation: HNG et citrate de clomiphène. Horm.Reprod.Métab. 1984. 1. n.1. pp.7-19.
- 86-SAULNIER JL. et MAURAIN C. Hormones sexuelles-Progestatifs-Contraceptifs oraux. Médicaments grossesse et allaitement SERENDIP. 1984. 46. pp.48-50 et 118-122.
- 87-SAVOLAINEN E. et Al. Teratogenic hazards of oral contraceptives analysed in a national malformation register. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981. 140. n.5. pp.521-524.
- 88-SCHARDEIN JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. Teratology. 1980. 22. pp.251-270.
- 89-SCHARDEIN JL. Drugs as teratogens. 3ème éd. CRC Press. 1980. pp.206-209.
- 90-SCHNEIDER L. Traitements hormonaux et grossesse. La Revue de Médecine. 1978. n.16-17. pp.951-954.
- 91-SCIALLI AR.MD. The reproductive toxicity of ovulation induction. Fertility and Sterility. 1986. 45. n.3. pp.325-323.

- 92-SEEGMILLER RE. et AL.Evaluation of the teratogenic potencial of Delatulin (17 a hydroxyprogesterone caproate) in mice. Teratology.1983.28. pp.201-208.
- 93-SHEPARD TH. in "Catalog of tératogenic agents". Johnns Hopkin's University Press. 1973.
- 94-SILVESTRE L. et BOUCHARD P. Utilisation thérapeutique des androgènes et anti-androgènes chez la femme. La Revue du Praticien. 1987. 37. n.7. pp.369-374.
- 95-SIMPSON JL.MD.Do contraceptive methods pose foetal risks? Research Frontiers in Fertility Regulation. 1985. 3. n.6.pp.1-11.
- 96-SPIRA N.et AL. Etude du rôle tératogène des hormones sexuelles, premiers résultats d'une enquête épidémiologique portant sur 20 000 femmes. La Revue de Médecine. 1972 n.41. pp.2683-2694.
- 97-STATHAM BN. et AL. Conception during "Diane" therapy - a successfull outcome. British Journal of Dermatology. 1985. 113. n.3. p.374.
- 98-TAGUCHI O. et NISHISUKA Y. Reproductive tract abnormalities in female mice treated neo-natally with tamoxifen. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985. 151. n.5. pp.675-678.
- 99-TUCHMAN-DUPLESSIS H. et MERCIER-PAROT L. Les stéroïdes anticonceptionnels ont-ils des effets nocifs pour la descendance? La nouvelle Presse médicale. 1972. 1. n.2. pp.85-87.
- 100-TUCHMAN-DUPLESSIS H.Risques des anticonceptionnels oraux pour la descendance. Revue Internationale de Pédiatrie. 1977. n.74. pp.35-39.
- 101-TUCHMAN-DUPLESSIS H.Action des médicaments sur l'embryon et le fœtus. Pharmacologie Clinique: Bases de la Thérapeutique. 1979. 1. pp.285-305.
- 102-TUCHMAN-DUPLESSIS H.HAEGEL P.Organogénèse 2. Embryologie: Travaux Pratiques, Enseignement dirigé. Masson. 1979. p.100.
- 103-VIDAL.63ème èd. Paris DVP.1987.
- 104-WEBER et FABRE J. Médicaments et grossesse. Polyclinique Universitaire de Genève. pp.525-531.
- 105-WILSON JG. et BRENT RL.Are female sex hormones teratogenic? Am. J. Obstet. Gynecol. 1981. Nov.1. pp.567-580.
- 106-WISEMAN RA. and DODDS-SMITH IC.Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data.Teratology. 1984. 30. pp.359-370.
- 107-YASUDA Y. et AL. Transplacental effect of EE on mouse vaginal epithelium. Develop. Group and Differ. 1977.19. n.3. pp.241-247.
- 108-YASUDA Y. et AL.Effect of prenatal treatment with ethinylestradiol on the mouse uterus and ovary. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977.127. n.8.pp.832-836.
- 109-YASUDA Y. et AL.Gonadal dysgenesis induced by prenatal exposure to ethinylestradiol in mice. Teratology. 1985. 32. pp.219-227.

11.

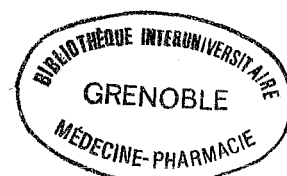
Plan

11. Plan

Introduction	9
1 La contraception hormonale	21
2 Les androgènes	30
2.1. Les expérimentations animales	31
Les données des laboratoires	31
Les données bibliographiques	31
2.2. Les données en clinique humaine	33
2.2.1. Le VIDAL 1987	33
2.2.2. Les données des laboratoires	33
2.2.3. Les cas isolés	33
2.2.4. Les enquêtes épidémiologiques	34
a) Les enquêtes rétrospectives	34
b) Les enquêtes prospectives	35
2.2.5. Les articles de synthèse	35
2.3. Conclusion	35
3. Les œstrogènes	38
3.1. Les expérimentations animales	39
3.1.2. Les données bibliographiques	39
3.2. Les données en clinique humaine	42
3.2.1. Le VIDAL 1987	42
3.2.2. Les données des laboratoires	42
3.2.3. Les cas isolés	43
3.2.4. Les enquêtes épidémiologiques	43
a) Les enquêtes rétrospectives	43
b) Les enquêtes prospectives	44
3.3. Conclusion	44
4. Les contraceptifs oraux	46
4.1. Les expérimentations animales	46
4.1.1. Les données des laboratoires	46
4 1 1 1 Les combinaisons estroprogestatives	46
a) Les données des laboratoires	46
b) Les données bibliographiques	46
4 1 1 2 Les contraceptifs progestatifs	50
a) Les données des laboratoires	50
b) Les données bibliographiques	50
4.1.2. Les données en clinique humaine	50
4 1 2 1 Les combinaisons estroprogestatives	50
a) Le VIDAL 1987	50
b) Les données des laboratoires	50
c) Les articles généraux	51
d) Les cas isolés	54
e) Les enquêtes épidémiologiques	54
-Les enquêtes rétrospectives	54
-Les enquêtes prospectives	59
4 1 2 1 Les contraceptifs progestatifs	62
a) Le VIDAL 1987	62
b) Les données des laboratoires	62
c) Quelques articles	62



4.2. Les progestatifs	66
4.2.1. Les expérimentations animales	66
a) Les données des laboratoires	66
b) Les données bibliographiques	68
4.2.2. Les données en clinique humaine	74
a) Le VIDAL 1987	74
b) Les données des laboratoires	74
c) Les articles généraux	76
d) Les cas isolés	80
e) Les enquêtes épidémiologiques	81
-Les enquêtes rétrospectives	81
-Les enquêtes prospectives	84
4.2.3. Conclusion	87
5. Les antihormones	90
5 1. Les anticestrogènes	91
5 1 1. Le citrate de clomiphène	91
5 1 1 1 Les expérimentations animales	92
a) Les données des laboratoires	92
b) Les données bibliographiques	92
5 1 1 2 Les données en clinique humaine	93
a) Le VIDAL 1987	93
b) Les données des laboratoires	94
c) Les cas isolés	94
d) Les enquêtes rétrospectives	95
e) Les enquêtes prospectives	96
f) Quelques articles	98
5 1 1 3 Conclusion	98
5 1 2. Le tamoxiphène	98
5 1 2 1 Les expérimentations animales	98
a) Les données des laboratoires	98
b) Les données bibliographiques	99
5 1 2 2 Les données en clinique humaine	101
a) Le VIDAL 1987	101
b) Les données des laboratoires	101
5 1 2 3 Conclusion	102
5 2. Les antiandrogènes	103
5.2.1. Les expérimentations animales	104
a) Les données des laboratoires	104
b) Les données bibliographiques	104
5.2.2. Les données en clinique humaine	106
a) Le VIDAL 1987	106
b) Les données des laboratoires	107
c) Les cas isolés	107
5.2.3. Conclusion	108
5 3. L'antiprogestérone	108
6. Conclusion générale	109
7. Eléments de vocabulaire	113
8. Formules	116
9. Tableaux récapitulatifs	120
10. Bibliographie	137
11. Plan	144



- ERRATUM -

- p.14 : M.ROOZE en 1980 (83).
- p.22 : Il existe 2 types de méthode ; la contraception oestro-
-progestative et la contraception progestative .
- p.23 : Les estranes progestatifs .
-le lynestrenol
- p.24 : NORQUENTIEL (R) - une dose de 100 µg/j d'EE associée à
50 µg/j de Noréthistérone .
- p.31 : JOST.A 1973 contre la tendance femelle de base du
foetus .
- p.32 : PHOENIX et A1 1959 que celui des mâles sera plus
facile .
RAYNAUD en 1947 une inhibition de leur développement .
- p.54 : Tableau - SATTERTHWAITE 1970 .
- p.68 : JOST.A en 1973 - 17 α éthinytestostérone .
- p.70 : SEEGMILLER.R E et A1 1983 - caproate de 17 α hydroxy-
-progestérone .
- p.82 : Méningocèle ou hydrocéphalie (GAL.I et A1 1976).
- p.86 : EICKSTEDT.KW et A1I 1987 au groupe témoin .
- p.88 : Tableau - crespect de la posologie préconisée .
écontre indicationambiguïté sexuelle
du foetus mâle .
fcontre indication=ambiguïté sexuelle
des 2 sexes .
- p.104 : JOST.A en 1973 - GODFOTT D.A acétate de cyprotérone .
- p.118 : PRIMOLUT NOR (R) = acétate de noréthistérone .

A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est :

RISQUES LIES A LA PRISE D'HORMONES SEXUELLES PENDANT LA GROSSESSE

candidat : Mademoiselle OLLIER Florence

VU

GRENOBLE, le 7. 01. 1988

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 14. 01. 1988

Le Président de l'Université
Scientifique, Technologique
et Médicale de GRENOBLE



Le Président

J.J. PAYAN

NOM Prénom : OLLIER Florence

TITRE DE LA THESE : RISQUES LIES A LA PRISE D'HORMONES
SEXUELLES PENDANT LA GROSSESE.

NATURE DE LA THESE : THESE DOCTEUR EN PHARMACIE,
GRENOBLE - ANNEE 1988.

RESUME

Pour juger du pouvoir tératogène des hormones sexuelles, nous disposons de deux sortes d'informations, expérimentales et cliniques.

L'étude chez l'animal est soit réalisée par les laboratoires en vue de la commercialisation des médicaments, soit effectuée par divers auteurs.

En clinique humaine, la description de cas isolés et l'analyse des enquêtes épidémiologiques rétrospectives et prospectives constituent le support de notre travail.

Nous envisagerons d'abord les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs ; ensuite nous aborderons le groupe des anti-hormones constitué par les anti-œstrogènes, les anti-androgènes et l'anti-progestérone.

MOTS CLES : ANDROGENES, ESTROGENES, ŒSTROGENES,
PROGESTATIFS, ANTIHORMONES , GROSSESSE.

JURY : Madame le Professeur H. BERIEL, Président
Monsieur le Docteur J. BERTHET
Madame F. VINCENT, Pharmacien

DATE DE SOUTENANCE : 4 mars 1988

ADRESSE DE L'AUTEUR : Florence OLLIER,
[Données à caractère personnel]