



Mai 2012

MECANISME D'ACTION

Comment la pilule contraceptive d'urgence au lévonorgestrel seul permet-elle d'éviter une grossesse?

Les pilules contraceptives au lévonorgestrel seul:

- Interfèrent avec le processus d'ovulation;
- Pourraient aussi empêcher les spermatozoïdes de rencontrer l'ovule.

Les études montrent que la pilule contraceptive d'urgence au lévonorgestrel:

Agit sur l'ovulation:

- Un certain nombre d'études démontrent que les pilules contraceptions d'urgence au lévonorgestrel bloquent ou retardent l'ovulation. Si elles sont prises avant l'ovulation, elles empêchent la survenue du pic de LH, elles inhibent le développement et la maturation folliculaire et/ou la libération de l'ovule lui-même.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

Il s'agit là du principal mécanisme d'action pour les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel seul.

N'interfère pas avec le processus l'implantation:

- Deux études ont estimé l'efficacité de la pilule contraceptive d'urgence au lévonorgestrel en confirmant le jour du cycle par dosage hormonal (d'autres études se sont appuyées sur le jour du cycle fournies par les femmes). Dans ces études, aucune grossesse n'est survenue chez les femmes ayant pris le lévonorgestrel avant l'ovulation mais sont survenues uniquement chez les femmes ayant pris le lévonorgestrel le jour même ou le jour qui a suivi l'ovulation. Ces études suggèrent l'incapacité du lévonorgestrel en contraception d'urgence à empêcher l'implantation.^{9,10}
- Plusieurs études ont examiné les effets des contraceptions d'urgence au lévonorgestrel sur les caractéristiques histologiques et biochimiques de l'endomètre. La plupart des études montrent que les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel n'ont pas d'effet sur l'endomètre, ce qui impliquerait qu'elles ne disposent d'aucune capacité à empêcher l'implantation.^{1, 2, 11, 12, 13} Une de ces études a montré que l'administration du double de la dose standard de lévonorgestrel habituellement utilisée en contraception d'urgence entraînant senlerent des altérations mineures ou aucune modification de la réceptivité endométriale.¹²
- Une étude a permis de montrer l'altération d'un seul paramètre endométriale et seulement lorsque le lévonorgestrel était administré avant le pic de LH c'est-à-dire quand il bloque aussi l'ovulation.¹⁴
- Une étude in vitro a montré que le lévonorgestrel n'empêchait pas l'implantation d'embryons humains dans l'endomètre.¹⁵
- Des études expérimentales chez l'animal ont démontré que les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel n'empêchent pas l'implantation d'un ovule fécondé dans l'endomètre.^{16,17}

Aurait un effet sur l'action des spermatozoïdes:

- Des résultats contradictoires décrivent l'effet du lévonorgestrel post-coïtal à la dose de la contraception d'urgence sur la fonction des spermatozoïdes.
- Les premières études suggèrent que les pilules de contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel interfèrent avec la motilité des spermatozoïdes en épaississant le mucus cervical.^{18,19} En

revanche, deux études in vitro récentes ont montré que les doses de levonorgestrel utilisées en contraception d'urgence n'avaient pas d'effet direct sur la fonction du sperme.^{20,21}

- Des études in vivo récentes n'ont pas permis de montrer d'effet du lévonorgestrel sur la quantité de spermatozoïdes viables sur les prélèvements de glaire réalisés 36-60 heures après le rapport sexuel et 24-48 heures après avoir pris une contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel.²² Le lévonorgestrel pourrait aussi interférer avec la migration du sperme dans les voies génitale féminines si la contraception d'urgence ne parvient pas à empêcher la rupture folliculaire dans les 5 jours qui suivent la prise.
- De nouvelles études sur l'interaction entre les spermatozoïdes et la progestérone suggèrent un effet délétère possible de concentrations élevées du progestatif lévonorgestrel sur l'action des spermatozoïdes, qui pourraient interférer avec leur mobilité vers l'ovocyte à féconder.^{23, 24, 25, 26, 27}
- Les résultats des études sur les effets de la contraception d'urgence au lévonorgestrel sur les spermatozoïdes sont donc peu concluants et ce sujet nécessite des études complémentaires.

N'a pas d'effet sur la grossesse:

- Deux études ont suivi des femmes qui sont devenues enceintes dans le cycle de la prise de lévonorgestrel en contraception d'urgence n'ont trouvé aucune différence entre les grossesses qui avaient été exposées au lévonorgestrel et des grossesses contrôles non exposées. Les variables étudiées étaient le taux de fausse-couches spontanées, le poids de naissance, les malformations congénitales, le sex ratio, indiquant que le lévonorgestrel n'avait aucun effet sur le devenir de la grossesse exposée, même à un stade très précoce.^{28,29}

Éléments complémentaires:

- La contraception d'urgence n'est pas une interruption médicale de grossesse précoce. La contraception d'urgence n'est efficace que durant les premiers jours qui suivent le rapport sexuel avant que l'ovocyte soit libéré par l'ovaire et avant que le spermatozoïde ne le féconde. L'interruption médicale de grossesse représente une option pour les femmes lors des premières phases d'une grossesse établie et requiert un médicament différent du lévonorgestrel.
- La contraception d'urgence au lévonorgestrel ne peut interrompre une grossesse établie ou provoquer des anomalies chez un embryon en développement.

Conséquences des résultats de la recherche clinique:

- Le blocage ou le retard l'ovulation constitue le principal, et possiblement le seul, mécanisme d'action des pilules contraceptives d'urgence contenant du lévonorgestrel.
- Selon des études, le lévonorgestrel en contraception d'urgence ne peut empêcher l'implantation d'un oeuf fécondé. Aucune référence à l'implantation ne devrait figurer sur les notices des pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel.
- Le fait que les contraceptions d'urgence au lévonorgestrel n'aient aucun effet avéré sur l'implantation explique pourquoi elles ne sont pas efficaces à 100% pour prévenir les grossesses et pourquoi elles sont moins efficaces lorsqu'elles sont prises tardivement. Les femmes doivent être bien informées que les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel sont d'autant plus efficaces qu'elles sont prises rapidement après le rapport non protégé.
- Les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel ne peuvent interrompre une grossesse (quelle que soit la définition utilisée pour définir le début d'une grossesse). Au contraire, les pilules contraceptives d'urgence au lévonorgestrel pourraient éviter des avortements en diminuant le nombre de grossesses non désirées.



International Consortium for
Emergency Contraception

ICEC est hébergé par Family Care International
588 Broadway • Suite 503 • New York, NY • 10012 • USA

Références bibliographiques

- ¹ Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(1): 65-71.
- ² Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64(4): 227-234.
- ³ Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63(3): 123-129.
- ⁴ Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69(5): 373-377.
- ⁵ Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70(6): 442-450.
- ⁶ Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75(5): 372-377.
- ⁷ Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63(3): 111-121.
- ⁸ Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faundes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* (2007); 22: 434-9.
- ⁹ Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81(5): 414-420.
- ¹⁰ Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75(2): 112-118.
- ¹¹ Meng CX, Andersson K, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91(1): 256-64.
- ¹² Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25(4): 874-883.
- ¹³ Palomino W, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility* 2010; 94(5): 1589-1594.
- ¹⁴ Durand M, Seppala M, Cravioto M del C, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71(6): 451-457.
- ¹⁵ Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-3037.
- ¹⁶ Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67(5): 415-419.
- ¹⁷ Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6): 1352-1356.
- ¹⁸ Kessuru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertility and Sterility* 1975; 26(1): 57-61.
- ¹⁹ Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in post-coital contraception. *Contraception* 1974; 10(4): 411-24.
- ²⁰ Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72(3): 225-8.
- ²¹ Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66(6): 453-7.
- ²² Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigo A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeclin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22(8): 2190-5.
- ²³ Holt WV and Fazeli A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Molecular Reproduction & Development* 2010; 77: 934-43.
- ²⁴ Kollé S, Reese S, Kummer W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Thermiogenology* 2010; 73: 786-95.
- ²⁵ Strunker T, Goodwin N, Brenker C, Kashikar ND, Weyand I, Seifert R, Kaupp UB. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471: 382-6.
- ²⁶ Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature* 2011; 471: 387-91.
- ²⁷ Teves ME, Guidobaldi HA, Unates DR, Sanchez R, Miska W, Publicover SJ, Morales Garcia AA, Giojalas LC. Molecular mechanism for human sperm chemotaxis mediated by progesterone. *PlosOne* 2009; 4 (12): e8211; 1-11.
- ²⁸ Zhang L, Chen J, Wang Y, Fangming R, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2009; 24(7): 1605-1611.
- ²⁹ De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci F, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2): 296-299.



International Consortium *for*
Emergency Contraception

Est hébergé par Family Care International
588 Broadway, Suite 503
New York, NY 10012
Phone: +1 212 941 5300



**International Federation of
Gynecology & Obstetrics (FIGO)**

Suite 3 - Waterloo Court
10 Theed Street
London SE1 8ST
Phone: +44 20 7928 1166