

# L'Effet de la Pilule sur les Facteurs d'Implantation : Nouvelles découvertes de la recherche.

Par John Wilks, B. Pharm. MPS MACPP

Pour les patients et les professionnels de la santé, à la fois ceux de tradition orthodoxe judéo-chrétienne ou musulmane, aussi bien que pour les personnes vraiment concernées par le respect universel des droits humains inaliénables, la capacité affirmée de la pilule à agir comme abortif, à la fois sous forme de prise quotidienne et sous forme de "pilule de lendemain", est d'une lourde signification morale.

La recherche sur "l'ovulation de franchissement"<sup>1,2</sup> amène les moralistes, philosophes et défenseurs des droits de l'homme à mettre en question l'utilisation du terme "contraceptif" pour décrire la pilule. Il y a un conflit dans cette désignation. Le terme "contraceptif" se réfère à une drogue, un dispositif ou produit chimique qui empêche la rencontre entre le sperme et l'ovocyte secondaire féminin (communément appelé ovule).<sup>3</sup>

Le problème se pose car la cellule sexuelle féminine, l'ovocyte, peut être présente dans l'appareil reproducteur lors du coït ou peu de temps après ; à partir de là, la possibilité de fécondation est réelle. Pourtant, comme nous le verrons, la pilule modifie la structure réceptrice de l'endomètre, rendant l'implantation difficile.

Mais les groupes concernés ont-ils raison d'évoluer d'une position qui affirme que la pilule n'arrive pas toujours à empêcher la fécondation de 'l'ovule', avec le résultat qu'une nouvelle vie humaine pourrait débiter, vers la position affirmant que la pilule a une capacité abortive ? La première position constate que l'ovulation survient chez des femmes sous pilule et que la fécondation est possible, mais prétend qu'il n'y a pas de preuve que l'implantation soit entravée. La vision alternative considère que, parce que l'ovulation a été détectée et que le revêtement intérieur de l'utérus est dans un état de sous développement, une vie humaine est mise en danger.

C'est un changement radical de perspective. Cette dernière affirmation est-elle autre chose qu'une supposition ou une suspicion ? Est-ce par des conjectures ou bien par des faits que la pilule se trouve qualifiée d'abortive ?

Cette étude cherchera à clarifier ce débat. Je traiterai de façon assez approfondie, une variété des facteurs d'implantation associés au micro environnement de l'épithélium de l'endomètre. Le débat sera aussi focalisé sur le ou les autre(s) mécanisme(s) de dialogue hormonal entre l'embryon humain âgé de 5 à 7 jours (le blastocyste) et les cellules qui tapissent l'endomètre. Je décrirai également l'impact des niveaux d'œstrogènes et de progestérone au-dessus de la normale sur les facteurs d'implantation et le rôle des hormones de la pilule sur l'intégrité de l'endomètre. Une attention particulière sera portée à l'impact de la pilule sur le développement cyclique de l'épaisseur de l'endomètre et la relation de cette caractéristique utérine avec le succès de l'implantation de l'embryon humain. Le fil conducteur de ces débats sera une revue de la recherche sur "l'ovulation de franchissement" (aussi appelé "ovulation d'échappement"), événement qui, s'il n'existait pas, rendrait sans objet toutes les inquiétudes sur la pilule comme vecteur de violation des droits de l'homme.

Cette étude est par nécessité précise. J'espère que l'emploi des analogies appropriées ainsi que la discussion entre parenthèses de termes ou concepts médicaux le rendra accessible à la fois au spécialiste et au lecteur profane.

## 1.1 RÉSUMÉ SYNTHÉTIQUE

Le processus d'implantation de l'embryon humain dans la paroi de l'utérus est un processus très complexe et très délicat.<sup>4</sup> Une fixation correcte et une implantation réussie sont sous la direction et le contrôle d'une grande variété de "facteurs d'implantation" tels que l'interleukine 1 $\beta$  (IL.1 $\beta$ )<sup>5</sup>, le facteur d'activation des plaquettes (PAF)<sup>6,7</sup>, le facteur de croissance insulinoïde (IGF)<sup>8</sup>, le facteur d'inhibition de la leucémie (LIF)<sup>9</sup>, le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ).<sup>10</sup>

Beaucoup de ces facteurs chimiques participent à un processus appelé "signalment cellulaire" dans les publications médicales, processus qui consiste en ce que le nouvel embryon humain et les cellules de la paroi de l'utérus communiquent ensemble.<sup>11,12,13,14</sup> Le but de cette communication chimique est de créer un environnement endométrial avantageux et optimal au moment où l'embryon humain tente de s'implanter.

En dehors de cette communication biochimique embryon-utérine, l'implantation réussie de l'embryon humain dépend aussi d'une classe de molécules connues comme sous le nom d'intégrines. Ces molécules spécifiques sont des molécules d'adhésion cellulaire qui se retrouvent en 'miroir' chez l'embryon humain et sur la paroi utérine.<sup>15,16</sup> Ces molécules spécifiques se relient les unes aux autres par des glucoprotéines (par ex. la fibronectine). La réussite ou non de ce processus de liaison est intimement liée à la poursuite ou non de la grossesse.

Le lecteur notera que j'utilise le terme "grossesse" dans le sens classique, qui fait débiter la grossesse à la fécondation. Je n'utilise pas et n'accepte pas l'opinion minoritaire, influencée par la politique de l'avortement, qui considère que la grossesse commence à l'implantation.

## 1.2 LA REDÉFINITION DE LA TERMINOLOGIE DE LA GROSSESSE

En désaccord avec l'orthodoxie déjà ancienne en matière d'embryologie et de linguistique sur le terme "grossesse", des tentatives de plus en plus fréquentes ont été faites pour redéfinir tous les aspects de la grossesse, et plus particulièrement le moment où celle-ci débute. La raison de ce glissement de sens est claire ; en redéfinissant la grossesse — quand elle commence, la nature de l'embryon, etc. — on aplanit la voie à une introduction plus rapide du RU 486, de la pilule du lendemain, des vaccins anti-HCG, des drogues anti-implantation et autres drogues embryocides. Involontairement ou non, le résultat final de cette sémantique est la désensibilisation de la conscience morale de la société.

Ce qui suit est une sélection représentative de citations pour illustrer mon propos.

La prévention de la grossesse avant l'implantation est contraceptive et non pas abortive.<sup>17</sup> (Glasier, *NEJM*, 1997)

De façon prévisible, certains opposants à l'avortement, prétendent que la contraception d'urgence est équivalente à l'avortement... même si la contraception d'urgence fonctionnait seulement en empêchant l'implantation du zygote, ce ne serait toujours pas un abortif... La grossesse commence à l'implantation et non à la fécondation... La fécondation est une étape nécessaire mais non suffisante vers la grossesse.<sup>18</sup> (Grimes, *NEJM*, 1997)

La contraception d'urgence fonctionne en inhibant ou en retardant l'ovulation ou en empêchant l'implantation. Malgré certaines affirmations contraires, elle n'est pas une forme d'avortement.<sup>19</sup> (Guillebaud, *Lancet* 1998)

Ces opinions sont absolument en contradiction avec l'embryologie<sup>20</sup> et l'étymologie<sup>21</sup>.

Avant l'examen de ces questions de façon plus détaillée, notamment dans l'implication relationnelle de la pilule, il peut être utile de proposer une analogie pour faciliter la compréhension des divers facteurs d'implantation et du rôle des intégrines.

Considérons par exemple une navette spatiale ayant peu de carburant et peu d'oxygène, qui a un besoin urgent de s'amarrer à la station spatiale. Le vaisseau mère et la navette communiquent ensemble de façon à ce que la navette sache à quel emplacement elle doit s'arrimer. Il est important que le vaisseau mère sache quel emplacement préparer. Le fonctionnement de la communication est indispensable. Si cette communication électronique tombe en panne (interruption du "dialogue cellulaire" embryo-utérin) la navette peut se rendre à un mauvais emplacement, manquer son arrimage au vaisseau mère et partir à la dérive, le résultat étant que l'équipage meurt par manque de nourriture et d'oxygène. Ou bien la navette peut aller au bon emplacement, mais trouver que tout l'équipement d'arrimage n'est pas installé. A nouveau, l'arrimage échoue à cause d'une communication défectueuse et l'équipage meurt. Ce rôle de la communication embryo /endomètre est assuré par des facteurs d'implantation, tels que : l'interleukine, le TNF, le NDF, et le PAF. Pour poursuivre l'analogie, les intégrines pourraient être assimilés à des griffes d'accrochage qui "tiennent" l'embryon humain contre l'utérus pendant que le processus d'implantation se termine.

Ceci donc, est un bref aperçu de cette étude. J'aimerais maintenant analyser ces problèmes plus en profondeur, en considérant le rôle et l'action spécifiques des principaux facteurs d'implantation décrits dans la littérature de la recherche. De plus, je m'étendrai sur l'interaction de ces facteurs et les hormones stéroïdes : les œstrogènes et leurs copies synthétiques (principalement l'éthinyl-œstradiol, ingéré via la pilule) et la progestérone et ses copies synthétiques (noréthistérone, lévonorgestrel, gestodène et désogestrel).

### 1.3 LE SYSTÈME INTERLEUKINE

Le système interleukine (IL), composé de la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-1 $\gamma$ , est à la fois régulé hormonalement et d'origine endométriale (Simon 1996).<sup>22</sup> Dans des conditions physiologiques normales, la progestérone augmente la production de IL-1 $\alpha$  et de IL-1 $\beta$  par l'endomètre<sup>23</sup>, et les

niveaux du système IL atteignent leur maximum pendant la phase lutéale (post-ovulatoire) du cycle menstruel.<sup>24</sup>

Parmi les divers constituants du système interleukine, la recherche semblerait prouver que la IL-1 $\beta$  joue un rôle clé dans l'orientation correcte de l'embryon vers la muqueuse utérine, processus appelé apposition. Pour reprendre notre analogie précédente, l'apposition pourrait être assimilée aux manœuvres de pré-amarrage, responsable de l'alignement correct des dispositifs d'arrimage du vaisseau mère et de la navette.

Dans ce cadre, on pense que le rôle de la IL-1 $\beta$  est celui d'un "système de signalisation" entre l'endomètre et l'embryon<sup>25</sup>. "... [Le] succès de l'implantation de l'embryon est basé sur un dialogue parfait entre des embryons de bonne qualité et un endomètre réceptif."<sup>26</sup>

Huang et ses collaborateurs (1997) ont aussi rapporté que le système IL est "un facteur important de communication moléculaire embryo-maternelle pendant le processus d'implantation".<sup>27</sup>

Alors que des taux normaux des hormones ovariennes que sont l'œstrogène et la progestérone ont un effet bénéfique sur les taux de IL-1 $\beta$ , on a démontré que des taux excessifs d'hormones, (appelés taux supra physiologiques de stéroïdes) sont responsables d'une diminution du taux de IL-1 $\beta$ . Il en résulte une chute significative du taux d'implantation. Simon et ses collaborateurs (*J Reprod Immun*, 1996) ont montré qu'il y a une relation inverse entre les taux d'œstrogène et progestérone, et le taux de IL-1 $\beta$  (quand les taux d'œstrogènes augmentent, le taux d'implantation diminue)<sup>28</sup>.

La conséquence directe de ces découvertes, dans la mesure où elles ont un rapport avec le maintien de la grossesse, est décrit par Carlos Simon :

...nous avons démontré l'hypothèse que des taux supra physiologiques de sérum E2 (œstradiol) pendant la période pré-implantatoire sont responsables de la mauvaise implantation embryonnaire chez les patientes subissant une F.I.V. Il est possible que des taux de sérum E2 au-dessus de la normale (supra physiologique) altère l'implantation en perturbant la régulation des facteurs paracrines utérins ; de façon plus spécifique, le système IL-1 est un candidat possible, lorsque l'on considère ce qui a été relevé dans la présente étude.<sup>29</sup>

Le terme "paracrine" se réfère à l'effet ou aux effets provoqué(s) par des hormones, mais qui sont localisés seulement aux cellules du voisinage immédiat<sup>30</sup>, c'est à dire à l'endomètre, plutôt qu'à la zone plus large et plus normale d'influence sur tout le corps qui caractérise les hormones.<sup>31</sup>

Les recherches de Simon indiquaient que des taux excessifs d'œstradiol (un œstrogène) interfèrent avec l'implantation par le biais de la perturbation du système IL-1. Des recherches sur la F.I.V. ont montré que des taux élevés d'œstradiol (E2) provoquent un taux faible d'implantation de 8,5%, tandis que des taux faibles de E2 augmentent le taux de réussite d'implantation à 29,3%.<sup>32</sup>

Comme Simon et ses collaborateurs l'ont remarqué, "des taux élevés de E2, qui sont connus comme ayant un effet intercepteur, et des rapports E2/progestérone modifiés, qui sont aussi associés à l'altération de la réceptivité de l'endomètre, sont les principaux facteurs affectant la réceptivité endométriale chez les sujets très réceptifs".<sup>33</sup>

L'utilisation du terme "intercepteur" est significatif. Le Pr Rahwan, professeur de pharmacie et de toxicologie à

l'Université d'État de l'Ohio, définit l'interception comme "l'interférence avec l'implantation (nidation) d'un ovule déjà fécondé, et, d'un point de vue biologique, constitue alors une approche abortive précoce."<sup>34</sup>

Cette recherche de Simon trouve son importance dans le contexte de l'utilisation émergente de la pilule à fort dosage comme pilule post-coïtale ou "du lendemain". La méthode d'utilisation de cette pilule du lendemain comprend l'ingestion dans les 12 heures, d'approximativement 10 fois plus d'œstrogène et de 10 à 20 fois plus de progestérone que par l'ingestion d'une pilule quotidienne normale (selon la marque utilisée). Ces taux accrus sont évidemment des taux supra physiologiques.

Comme Simon l'a souligné précédemment, l'effet de perturbation de l'implantation dû au taux élevé d'œstradiol, ou à des proportions incorrectes œstrogène /progestérone, signifie qu'il est biologiquement plausible de suggérer que la pilule du lendemain est une médication capable de provoquer l'avortement à cause de sa capacité d'interférer avec le système interleukine.

La recherche de Swahn *et al* (1996) étaye encore cette affirmation, en montrant que l'administration de la pilule du lendemain provoquait la suppression de la montée de LH, diminuait le taux de prégnandiol et augmentait les taux d'estrone (fig. 1 p 741).<sup>35</sup> Ces modifications du modèle hormonal du cycle menstruel normal avaient un impact sur le développement de l'endomètre.

Une biopsie de l'endomètre a été faite une semaine après traitement. Bien que ce soit difficile de dater la biopsie chez quelques femmes à cause de l'absence de pic de LH discernable, la conclusion était que l'endomètre montrait des modifications notables dans son développement avec une dissociation dans la maturation des composants glandulaires et stromal.<sup>36</sup>

Alors les auteurs, de façon apparemment contradictoire, suggèrent que les "changements relativement faibles dans le développement de l'endomètre, ne semblent pas suffisamment efficace pour empêcher une grossesse".<sup>37</sup> Cette affirmation semblerait ébranler toute affirmation selon laquelle la pilule du lendemain agit en partie par un mécanisme abortif. En lisant un peu plus loin, on découvre que les chercheurs n'avaient pas étudié les "effets biochimiques (de la pilule) sur les taux moléculaires de l'endomètre".<sup>38</sup> C'est à dire, les chercheurs n'ont pas étudié l'effet hormonal de la pilule du lendemain sur les différents facteurs d'implantation.

Je crois que cette omission annule leurs tentatives de minimiser l'importance abortive des "changements relativement faibles dans le développement de l'endomètre" causé par la pilule du lendemain. Comme nous le verrons plus tard, les mesures de l'épaisseur de l'endomètre ne permettent pas seules d'évaluer les conditions précises nécessaires pour l'implantation — cette approche exclusive n'arrive pas à prendre en compte les facteurs d'implantation qui sont la caractéristique seconde et vitale associée aux succès de l'implantation.

#### 1.4 LE FACTEUR D'ACTIVATION DE PLAQUETTE (PAF)

Un autre facteur d'implantation de l'embryon qui est lié à la bonne réceptivité utérine est le facteur "d'activation de plaquette" (PAF).<sup>39</sup> La PAF inter réagit avec des récepteurs de

PAF localisés dans l'endomètre. A titre de rappel, les récepteurs sont des sites de liaison biochimiques, situés sur la surface des cellules et qui sont spécifiquement conçus pour inter réagir exclusivement avec un produit spécifique, dans notre cas le PAF. Quand le PAF s'accroche à un récepteur, un message est transmis à ces cellules.<sup>40</sup>

L'effet du PAF sur l'endomètre est de provoquer une décharge de monoxyde d'azote (NO), entraînant une dilatation vasculaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire des vaisseaux sanguins de l'endomètre.<sup>41</sup> Le fait que le blocage chimique des sites de liaison (récepteurs) du PAF de l'endomètre inhibe l'implantation, soutient l'idée selon laquelle les récepteurs du PAF ont un rôle primordial dans la réceptivité utérine.<sup>42</sup>

Le PAF est aussi impliqué dans le développement cyclique de l'endomètre<sup>43,44</sup>. Bien sûr, les taux des récepteurs du PAF varient tout le long du cycle menstruel, avec des taux endométriques les plus hauts détectés peu après le milieu de la phase de prolifération (c'est à dire les jours précédant l'ovulation) et pendant la phase tardive de sécrétion,<sup>45</sup> quand l'endomètre est proche de, ou est dans son état de développement mensuel maximum. Ces découvertes sont cohérentes avec le fait que le PAF a un rôle préparatoire dans la réception par l'utérus de l'embryon humain.

Comme c'était le cas avec le système interleukine, le contrôle du PAF est sous le contrôle d'hormones ovariennes, l'œstradiol et la progestérone.<sup>46</sup> Comme l'a relevé Ahmed : "Il a été démontré que la production du PAF est régulée par les hormones ovariennes..."<sup>47</sup>

Étant donné le rôle des hormones ovariennes dans l'activité du PAF et de ses récepteurs dans l'endomètre, il est biologiquement plausible de suggérer que des taux d'hormones utérines anormaux, causés par la pilule, puisse avoir un effet négatif sur la préparation utérine pour l'implantation. Le travail de Rabe et de ses collaborateurs soutient cette idée, car ils ont rapporté une diminution de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes prenant la pilule, pendant les jours où l'implantation a normalement lieu.<sup>48</sup>

Ces chercheurs ont montré spécifiquement qu'il y avait, pour certaines utilisatrices de pilule, une réduction de 50 % du développement de l'endomètre comparé à ce qui se passe chez un groupe de contrôle (n'utilisant pas la pilule).<sup>49</sup> Ainsi il est raisonnable de conclure qu'il y a un effet adverse sur l'expression des récepteurs de PAF. En effet, étant donné l'influence hormonale exercée par les œstrogènes, il serait illogique biologiquement de conclure à une non-atteinte à l'expression des récepteurs de PAF de l'endomètre.

#### 1.5 L'EFFET DES "OUBLIS DE PILULES" SUR L'OVULATION

Pour que la pilule puisse avoir un effet abortif, un événement biologique est essentiel : l'ovulation. La question cruciale est : est-ce que "l'ovulation de franchissement" (ou "d'échappement") se produit avec une ingestion régulière de la pilule ?

Grimes *et al* (*Obstet Gynecol*, 1994) avaient rapporté précédemment que "la suppression du développement folliculaire est incomplète avec la pilule faiblement dosée d'aujourd'hui."<sup>50</sup>

L'étude de Grimes était caractérisée par un taux élevé de patientes disciplinées, c'est-à-dire que ces femmes impliquées dans l'étude adhéraient à un protocole de recherches sur

l'ingestion quotidienne de la pilule.<sup>51</sup> Pourtant l'ovulation de franchissement a été détectée dans le cadre même d'une étude scientifique rigoureusement contrôlée.

Ces faits plaident fermement en faveur de la thèse selon laquelle l'ovulation de franchissement arrive aussi également dans la population générale des femmes sous pilule. Ce dernier groupe de femmes n'est pas nécessairement aussi motivé que celles qui participent à une étude scientifique. Respecter un régime fastidieux de prise de pilule tous les jours, tous les mois, pendant des années, sans supervision est selon un écrivain féministe "une corvée et un ennui".<sup>52</sup> Parce que la prise quotidienne de la pilule est tellement contraignante, l'adhésion des patientes sera inférieure à l'idéal nécessaire. De toute façon, est ce que l'oubli occasionnel de prise de pilule implique que "l'ovulation de franchissement" augmente de manière proportionnelle ?

Pour essayer de déterminer la fréquence de l'ovulation de franchissement dans des conditions plus réalistes, des chercheurs ont conçu des expériences qui ont demandé aux femmes de l'étude, de délibérément oublier la prise de la pilule pendant un ou plusieurs jours. Une variété de tests, y compris l'échographie des ovaires, la mesure des taux d'œstradiol (E2), de progestérone (P) et de LH (hormone de lutéinisation), ont été utilisés pour déterminer si l'ovulation avait eu lieu.

Hédon et ses collaborateurs ont testé 47 jeunes femmes en bonne santé, qui ont oublié la pilule 1 à 4 fois en commençant par le 1er jour du nouveau cycle. "Aucune de ces patientes n'a eu une ovulation normale", bien qu'une patiente qui avait oublié 3 comprimés au début de cycle "a eu une rupture folliculaire", mais pas de pic de LH ou d'augmentations de la progestérone, facteurs habituellement associés à une ovulation normale.<sup>53</sup> Notons que cette étude n'a été faite que sur un cycle. En limitant l'étude à un cycle, il y avait une faiblesse dans l'étude, car aucun follicule qui aurait pu se rompre pendant les sept jours normalement sans pilule entre deux cycles ne pouvait être détecté.

Auparavant Hamilton (1989) avait présenté une étude similaire mais il avait étendu ses observations sur deux mois consécutifs. Sur les 30 femmes de cette étude, une a eu une ovulation probable, due à l'omission délibérée d'un comprimé sur un jour du *second* cycle.<sup>54</sup>

Plus récemment, Letterie (1998) a publié les résultats d'une étude qui utilisait une nouvelle formule de la pilule à faible dosage. 10 femmes, divisées en deux groupes utilisant chacun une formule légèrement différente, le premier avec un début retardé, le second limité à l'utilisation à mi-cycle d'œstrogène et de progestérone. Chacun des deux groupes traités a été contrôlé sur deux cycles consécutifs. Au total, 30% de ces cycles ont montré une ovulation, dont toutes ont eu lieu dans le *deuxième* cycle.<sup>55</sup>

Il est révélateur de regarder de plus près les données chez les deux groupes. Dans le groupe 1 l'ovulation survient dans 10 % des cycles (un cycle sur dix). Ce groupe a pris 50 µg d'éthinyl-œstradiol / 1 mg de noréthindrone, du 6ème au 10ème jour, et 0,7 mg de noréthindrone du 11ème au 19ème jour. Le groupe 2 prenait 50 µg d'éthinyl-œstradiol / 1 mg de noréthindrone du 8ème au 12ème jour, et 0,7 mg de noréthindrone seulement du 13ème au 21ème jour ; "5 ovulations sont survenues sur 10 cycles".<sup>56</sup> Ceci est un taux d'ovulation de 50%. Cette étude n'avait pas porté sur l'implantation. toutes les participantes utilisaient des moyens contraceptifs barrières ou pratiquaient l'abstinence

(correspondance privée).<sup>57</sup>

On devra noter que les découvertes de ces recherches, conduites dans des conditions idéales de recherches, représentent le résultat de la meilleure qualité possible sur l'effet suppressif de l'ovulation par la pilule. Cependant ces résultats ne sont pas une mesure fidèle des conditions de vie réelles, car ils ne tiennent pas compte d'événements courants comme les maladies gastro-intestinales ou les interactions médicamenteuses. Les dérangements digestifs diminuent l'absorption des médicaments, relâchant ainsi le blocage de l'ovulation qui est exercé par les hormones de la pilule. De plus, les interactions médicamenteuses diminuent la quantité d'hormones actives de la pilule disponible pour l'action suppressive sur les ovaires.<sup>58,59</sup> D'autres chercheurs et moi-même sommes en accord pour dire que ces deux facteurs contribuent à l'augmentation de la fréquence des ovulations de franchissement.<sup>60</sup>

### 1-6 LE CONTRÔLE DU DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE DE L'OVAIRE PAR LA PILULE

De par mes 20 ans d'expérience dans la communauté pharmaceutique, je crois que l'idée communément répandue est que la pilule arrête pleinement l'ovulation (anovulation). Cependant, cette opinion est fautive. Le récent travail de Rabe et al. 1997 ) contredit cette incompréhension commune. Voici quelques éléments saillants de ces recherches :

- Des sacs folliculaires pré-ovulatoires (>20mm) sont survenus chez 7,3% des 329 utilisatrices de la pilule participantes à cette étude<sup>61</sup>. Cette taille de follicule s'identifie à une augmentation du taux d'ovulations de franchissement.<sup>62</sup>
- Chez les non-utilisatrices de pilule, le taux de ces sacs ovulatoires est de 13,9 %.
- Quelques femmes, surtout celles qui prennent des pilules triphasiques, avaient des follicules mesurant 60 mm.
- L'œstradiol était présent à des taux plus élevés (chez les utilisatrices de pilules avec de gros follicules) que chez celles qui ne prennent pas la pilule (qui avaient aussi de gros follicules). Les taux respectifs étaient de 153 pg/ml et de 126 pg/ml.<sup>63</sup>

Le taux d'œstradiol de 153 pg/ml observé chez les utilisatrices de pilules avec de gros follicules est important, car il est proche du "seuil de 150 à 200 pg/ml", qui, s'il persiste pendant à peu près 36 heures, déclenche l'ovulation.<sup>64</sup>

En résumé de ses recherches, Robe notait : "L'analyse de l'activité ovarienne dans l'étude en cours démontre que le nombre total de follicules en développement augmente plutôt qu'il ne diminue durant l'utilisation de la pilule contraceptive, sans différence marquée entre les différentes pilules."<sup>65</sup>

Cette recherche met en évidence la précarité du rôle de la pilule dans la suppression de l'ovulation ; ce n'est qu'un événement vers lequel elle tend. L'intervention de divers facteurs de 'style de vie', comme l'oubli de la pilule, l'interaction médicamenteuse ou les troubles gastro-intestinaux, peut agir comme un frein à l'emprise exercée par la pilule sur les fonctions naturelles de l'ovaire.

En marge de cette discussion, la FDA américain approuvait fin 1998 une formule à faible dosage en œstrogène de la pilule (acétate de noréthindrone 1 mg, éthinyl-œstradiol 20 µg ). De telles formules faiblement dosées en œstrogène, sont aussi disponibles maintenant en Australie<sup>66</sup> [et en France, NDT]. Dans cette situation de réduction de l'ingestion hormonale, on

ne peut que s'attendre à une augmentation de la fréquence des ovulations de franchissement.

### 1-7 L'ÉPAISSEUR DE L'ENDOMÈTRE ET IMPLANTATION

La question suivante s'impose donc : est-ce qu'une pilule faiblement dosée, ayant plutôt tendance à permettre une ovulation de franchissement, augmentera la fréquence des échecs d'implantation, par le sous-développement de l'endomètre ? La littérature médicale indique qu'il y a une épaisseur critique de l'endomètre qui est nécessaire pour maintenir l'implantation de l'embryon humain.

Issacs (*Fertil Steril*, 1996 ) rapporte qu'une épaisseur d'endomètre d'au moins 10 mm ou plus, dans les jours de l'ovulation, "déterminait 91% des cycles de conception".<sup>67</sup> Sendorfer (*Fertil Steril* 1996 ) notait que 97 % des grossesses anormales, c'est-à-dire des nidations dans la trompe de Fallope ou des avortements spontanés, avaient une épaisseur d'endomètre de 8 mm ou moins<sup>68</sup>. Shoham (*Fertil Steril* 1991) rapportait qu'une épaisseur de 11 mm ou plus, en milieu de phase lutéale, "était reconnue pour être un facteur de bon pronostic, pour détecter tôt une grossesse", mais qu'aucune grossesse n'était détectée dans un programme d'induction d'ovulations "quand l'épaisseur de l'endomètre était inférieure ou égale à 7 mm".<sup>69</sup>

On se réfère dans la littérature médicale au milieu de la phase lutéale du cycle menstruel, vers le 20<sup>ème</sup> jour, comme à la fenêtre de possibilité d'implantation.<sup>70,71</sup>

Gonen (*Journ In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990) rapporte aussi que "l'épaisseur de l'endomètre était significativement plus importante dans le groupe de patientes qui ont réussi leur grossesse que dans le groupe qui n'a pas réussi"<sup>72</sup>. L'échec d'implantation était associé avec une épaisseur d'endomètre d'environ 7,5 mm, le succès avec une épaisseur d'endomètre d'environ 8,5 à 9 mm.

Ces résultats d'étude qui indiquent une épaisseur normale autour de 8,5 mm pour réussir une implantation sont d'une importance essentielle en ce qui concerne la capacité interceptrice / abortive présumée de la pilule. Les découvertes des recherches de Rabe et de ses collaborateurs (1997) soulignent ce point.

Rabe rapporte que les sujets qui prenaient une formulation triphasique de lévonorgestrel / éthinyloestradiol avaient le plus haut pourcentage de sacs folliculaires de diamètre supérieur à 20 mm<sup>73</sup>, mais qu'elles échouaient dans le développement d'une épaisseur médiane d'endomètre de plus de 6 mm<sup>74</sup>. Pour mémoire, on pense que des follicules de cette taille "sont associés à un risque accru d'ovulation d'échappement".<sup>75</sup>

L'importance de ces événements est claire ; des follicules de taille convenable peuvent se développer chez des femmes qui prennent la pilule tous les jours, mais on a montré que l'épaisseur de leur endomètre était sous-développée. Dans l'éventualité d'une rupture de follicule et de la libération d'un 'ovule', l'implantation d'un embryon humain serait grandement gênée. Ce dernier point est confirmé par Rabe : "... la survenue d'une grossesse serait peu probable parce que des mécanismes contraceptifs secondaires tels que l'hostilité du col de l'utérus et la suppression de l'endomètre sont généralement en action"<sup>76</sup>.

On doit noter que dans cette citation Rabe a faussement défini l'implantation comme le début de la grossesse. La

grossesse commence à la fécondation d'une cellule sexuelle femelle (ovule) par un spermatozoïde, ce qui se traduit par la restauration complète de 23 paires de chromosomes et donc par la création d'une nouvelle personne humaine.

On peut tirer les conclusions suivantes sur la base de ces recherches :

- On a montré qu'une épaisseur d'endomètre d'environ 8,5 mm est associée à une implantation réussie.
- Des formules de pilules triphasiques à faible dosage (les plus répandues en Australie [et en France, NDT]), ne parviennent pas à stopper complètement le développement folliculaire, qui est le stade précurseur à la libération d'une cellule sexuelle femelle.
- L'ovulation de franchissement est un événement qui tend à arriver, même avec une ingestion quotidienne de pilule.
- Si l'ovulation de franchissement se produit, l'implantation peut échouer à cause d'un endomètre trop fin.

Il est important de noter que ces quatre observations existent indépendamment de l'impact de la pilule sur les divers facteurs d'implantation impliqués dans le signalage cellulaire.

### 1-8 LES INTÉGRINES

Comme les recherches mentionnées ci-dessus l'indiquent, ces dernières années ont vu de remarquables découvertes sur le processus d'implantation de l'embryon humain dans les tissus utérins. Un ensemble considérable de preuves existe aujourd'hui, qui démontre que le processus d'implantation n'est pas un événement accidentel qui arrive par hasard, mais bien plutôt que c'est un événement hormonal et physiologique multifactoriel, en cascade bio-moléculaire<sup>77</sup>, qui manifeste une complexité, une subtilité et une interdépendance spectaculaires<sup>78</sup>. L'implantation n'est pas, comme on aurait pu le supposer, comparable à deux morceaux de Velcro qui s'agrippent ensemble parce qu'ils se sont fortuitement touchés. L'implantation est plutôt aussi complexe, dans tous les sens du terme, que le mécanisme de la coagulation dans le système cardio-vasculaire ; elle est donc sensible aux interférences.

A côté du PAF, du système interleukine et d'autres facteurs mentionnés brièvement dans l'introduction, la classe de molécules d'adhésion cellulaire connue sous le nom d'intégrines joue aussi un rôle critique dans la réussite de l'implantation de l'embryon humain dans l'endomètre.

Comme le nom de ces cellules l'évoque, le rôle des intégrines est de relier les cellules entre elles. Etzioni a suggéré que l'adhésion cellulaire favorisée par l'intégrine "est un processus essentiel à l'ancrage" des cellules l'une à l'autre (*Lancet*, 1999)<sup>79</sup>.

Il y a de nombreux types différents d'intégrines dans le corps humain -- l'une d'entre elles joue un rôle essentiel dans l'implantation : on l'appelle  $\alpha\beta 3$ . La littérature médicale d'aujourd'hui contient plusieurs publications de recherches démontrant le rôle vital de cette intégrine dans le processus de liaison de l'embryon humain de 5 à 7 jours avec l'endomètre (muqueuse de l'utérus).

Somkuti et ses collaborateurs (*Fertil Steril*, 1996) par exemple ont rapporté que les intégrines "pourraient se révéler utiles comme marqueurs de la réceptivité normale de l'endomètre"<sup>80</sup> parce qu'ils ont montré qu'elles étaient absentes chez des femmes atteintes d'infertilité inexplicée et d'endométriase<sup>81</sup>.

De même Lessey (*Am J Reprod Immunol*, 1996) rapportait

que "l'expression aberrante de cette intégrine est associée à l'infertilité chez les femmes"<sup>82</sup>. Widra (*Mol Hum Reprod*, 1997) notait "l'absence d' $\alpha v\beta 3$  endométrial pendant la période critique de l'implantation... chez des femmes atteintes d'infertilité inexplicée et d'endométriose"<sup>83</sup>. D'autres avaient aussi commenté l'absence ou la diminution d' $\alpha v\beta 3$  chez des femmes subissant des fausses couches récurrentes<sup>84</sup> ou une infertilité inexplicée.<sup>85</sup>

Dans son évaluation du rôle de la pilule, Somkuti (1996) a comparé des échantillons d'endomètre provenant de femmes sous pilule avec des échantillons de non-utilisatrices de pilules et a rapporté que l'expression intégrine était "altérée de manière flagrante chez les utilisatrices de pilules contraceptives"<sup>86</sup>.

Pour compléter ce travail, il y a les observations de Yoshimura (1997) : "... une perte de l'expression normale d' $\alpha v\beta 3$  est associée à l'infertilité primaire et à des formes plus modérées de la maladie. ces observations suggèrent que cette intégrine joue un rôle significatif dans le processus d'implantation"<sup>87</sup>.

Eric Widra et ses collègues (1997) à l'Université de Georgetown ont fait des investigations sur le rôle des niveaux physiologiques d'œstrogène et de progestérone sur les niveaux d' $\alpha v\beta 3$  dans l'endomètre. Ils ont rapporté que l'œstrogène provoquait une sous-régulation dans l'expression d' $\alpha v\beta 3$ .<sup>88</sup> ce qui est une découverte importante à la lumière du fait que "l'expression de l'intégrine  $\alpha v\beta 3$  peut en fait être nécessaire pour qu'une implantation normale advienne."<sup>89</sup>

Castelbaum et ses collaborateurs (*J Clin Endo Metab*, 1997) ont rapporté que l'expression endométriale (la présence) d' $\alpha v\beta 3$  était "réduite par un traitement à l'E2 [éthinyloestradiol] et même supprimé par de l'E2 plus P[rogestérone]..."<sup>90</sup>

Ces résultats indiquent un lien entre l'impact des hormones sur l'expression des intégrines et le rôle des intégrines dans l'implantation. Bien que les interrelations entre les hormones, les intégrines et l'implantation ne soient pas encore totalement comprises,<sup>91</sup> des preuves suffisantes existent qui permettent de conclure que ces interrelations sont significatives pour l'implantation. Car l'implantation ne survient que "le 20ème jour ou autour de ce 20ème jour d'un cycle menstruel idéal de 28 jours"<sup>92</sup> et que l'intégrine  $\alpha v\beta 3$  "est exprimée sur les cellules épithéliales de l'endomètre qu'à l'ouverture de la fenêtre de possibilité d'implantation, au 6ème jour après l'ovulation"<sup>93</sup>.

## 1.9 LE FACTEUR DE CROISSANCE INSULINOÏDE (IGF)

Le système IGF est un important facteur de croissance qui joue un rôle clé dans le développement mensuel de l'endomètre et dans le processus d'implantation.<sup>94</sup> Il comprend deux sous-groupes, l'IGF-1 et l'IGF-11. On pense que le premier facilite l'action mitotique de l'œstradiol [E2] dans l'endomètre, pendant que l'IGF-11 "exprimé abondamment dans l'endomètre en phase sécrétoire (peu après le milieu de phase), serait un médiateur de l'action de la progestérone".<sup>95</sup> A côté de cet aspect hormonal, la plus abondante expression de l'IGF-11 se trouve dans les colonnes du trophoblaste invasif dans les villosités d'ancrage.

On peut déduire de cela que l'IGF a un effet de promotion du processus d'implantation. Mais l'IGF est régulé en retour. "Les actions biologiques des IGF sont modulées par une

famille de protéines de liaison (les IGFBP). La démonstration des transcriptions [facultés de copie] de l'IGF et de l'IGFBP chez les embryons en pré implantation indique que l'influence des IGF et des IGFBP dans le développement fœtal commence avant même l'implantation".<sup>96</sup>

Jusqu'ici on peut voir que ces facteurs ont un rôle clé à jouer dans la préparation et le processus de l'implantation. Comme Han *et al.* l'ont noté : "L'IGF-11 et les IGFBP sont vraisemblablement utilisés dans les communications intercellulaires entre le trophoblaste fœtal et les cellules déciduales maternelles à l'interface fœto-maternelle pour le développement du placenta et/ou son fonctionnement".<sup>97</sup>

Dans ce contexte, le rôle des hormones de la pilule, et particulièrement leur influence sur l'implantation, est important. de nombreux chercheurs ont montré que la pilule provoque une augmentation des niveaux d'IGFBP-1 et une diminution des concentrations d'IGF-1 dans le plasma"<sup>98,99</sup>. Plus spécifiquement, pendant la semaine sans pilule, "l'IGFBP1 était significativement plus basse pendant les jours sans médication, qu'au 14ème jour du cycle... La courte absence d'œstrogène et de progestérone exogènes pendant la semaine sans médication affectait aussi le taux d'IGF-1, qui a augmenté de manière significative."<sup>100</sup>

La surabondance d'IGFBP induite par la pilule, a une signification quant à l'implantation. Giudice a rapporté que : "les IGFBP se lient aux IGF avec une grande affinité, et en grande partie, inhibent la bio-disponibilité des IGF pour leurs récepteurs dans l'action sur leurs organes cibles".<sup>101</sup> Ainsi, les taux supra-physiologiques d'IGFBP, induits par la pilule, peuvent altérer l'implantation par une action inhibitrice sur les taux d'IGF. Giudice met en lumière ce point : "on a montré que l'IGFBP-1 inhibe l'invasion du trophoblaste dans des cultures de tissu stromal endométrial décidual, cela suggère que cet IGFBP-1 est un "frein" maternel à l'invasion du trophoblaste".<sup>102</sup>

A côté de l'effet indirect anti-implantatoire d'un taux excessif d'IGFBP sur l'IGF, l'IGFBP a aussi un effet direct anti-attachement sur l'embryon humain. "L'IGFBP1 se lie spécifiquement au trophoblaste du premier trimestre et (...) se lie à l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  dans le trophoblaste. Plus encore, il inhibe l'attachement du trophoblaste à la fibronectine ; un autre liant RGB qui se trouve au sein du placenta."<sup>103</sup>

En résumé, la pilule provoque une augmentation du taux d'IGFBP, conduisant à une diminution du taux d'IGF. Cela peut avoir un impact négatif sur l'implantation. L'IGFBP peut aussi avoir un effet direct au niveau de la liaison intégrine trophoblaste /endomètre. Il faudra davantage de recherches pour comprendre pleinement les rôles de l'IGF et de l'IGFBP. Cela représente l'apparition d'un nouveau champ de recherches sur les nombreux facteurs impliqués dans le processus de l'implantation. Cependant que les recherches ci-dessus indiquent que la pilule facilite un micro environnement endométrial anti-implantatoire, des éléments de confirmation restent à trouver. Aujourd'hui il y a seulement une suspicion raisonnable, ce que relèvent les chercheurs clés dans ce domaine<sup>104</sup>.

## 1-10 CONCLUSION

Cette discussion s'est concentrée sur la nature multifactorielle de l'implantation de l'embryon. A cette occasion, la discussion a requis des analyses détaillées des facteurs pertinents influant sur le succès de cet événement. Parfois il n'est pas possible de

parler de ces événements, centrés sur le maintien de la vie humaine, sans une certaine mesure de complexité et de détails. Je présente mes excuses aux lecteurs qui ont eu du mal à comprendre ce document.

Cet article ne prétend pas être le dernier mot sur cette branche complexe et évolutive de la connaissance médicale. De nouvelles recherches apparaissent presque mensuellement pour éclairer davantage et parfois contredire cette discipline médicale émergente. Néanmoins, j'espère que j'ai renseigné le lecteur sur les questions relatives aux premiers droits de tout humain, le droit de rester en vie. Certains pourraient chercher à minimiser la perception que l'on a de la capacité abortive ou d'interception de la pilule. Ce serait une position scientifiquement précaire, pour trois raisons.

*Premièrement*, je crois que les éléments précédents défendent fermement le fait que la pilule possède une capacité interceptive / abortive. Tout au moins, la preuve est répétitive et circonstancielle. En effet, cette affaire pourrait-elle être exprimée plus nettement et directement que par cette déclaration d'Eric Widra et ses collègues ? "La démonstration que l'expression des intégrines est favorable aux embryons en pré implantation, a aussi étayé l'argument selon lequel ces molécules sont importantes pour le début de la grossesse".<sup>105</sup>

*Deuxièmement*, même les chercheurs considèrent le système inter relationnel des facteurs d'implantation comme

une nouvelle "arène" de la recherche sur la 'contraception'. Carlos Simon et ses collègues (*Fertil Sterility*, 1998), après avoir discuté sur la relation inter dépendante entre le système interleukin-1, le système d'adhésion intégrine  $\alpha\beta 3$  et l'implantation, conclut en déclarant que le système interleukin-1 pourrait être un nouvel espace de recherches prometteur pour le développement des "nouveaux contraceptifs".<sup>106</sup> A partir de là, je pense que des produits chimiques anti-interleukine seront l'équivalent du RU-486 dans la prochaine décade.

*Troisièmement*, et cela a encore plus de poids, la capacité abortive de la pilule est reconnue par ceux qui soutiennent l'avortement. Considérez ce qui suit pris dans le *Guttmacher Report*. "La meilleure preuve scientifique suggère que les ECP [pilule contraceptive d'urgence] agissent le plus souvent en supprimant l'ovulation. Mais, selon la position dans le temps de la relation sexuelle par rapport au cycle hormonal de la femme — comme c'est le cas dans toutes les méthodes contraceptives hormonales — il peut aussi empêcher une grossesse, soit en empêchant la fécondation, soit en empêchant l'implantation d'un œuf fécondé dans l'utérus".<sup>107</sup>

Y-a-t-il besoin d'en dire plus ?

**John Wilks**, B.Pharm MPS MACPP, est pharmacien à Baulkham Hills, en Australie.

## Références

1. Van der Vange N., 'Ovarian Activity in Low Dose Oral Contraceptives. *Contemporary Obstetrics and Gynaecology*, ed. G. Chamberlain (Londres)
2. Grimes, D.A., Godwin, A.J., Rubin, A., *et al.* 'Ovulation and Follicular Development Associated with the Low-dose Oral Contraceptives: A Randomised Controlled Trial'. *Obstet Gynecol.* 83 (1994), 1,29-34.
3. *Mosby's Medical, Nursing and Allied Health Dictionary*, ed. K.N. Anderson (5th Edition 1998), 1178.
4. Reese, J., Brown, N., *et al.*, 'Expression of Neu Differentiation Factor During the Pre-implantation Period in the Mouse Uterus', *Biol Reprod.* (1998); 58,3, 719-27.
5. Simon, C., Mercader, A., *et al.*, Hormonal Regulation of Serum and Endometrial IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-1ra: IL-1 Endometrial Micro environment of the Human Embryo at the Apposition Phase Under Physiological and Supraphysiological Steroid Level Conditions. *Reprod Immun.* (1996), 31, 165-84.
6. Sato, S., Kume, K., *et al.*, 'Up-regulating of the Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Endometrial Cells', *Adv Exo Med Biol* (1997); 416, 95-100.
7. Ahmed, A., Dearn, S., *et al.*, 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and PAK', *The FASEB Journal* (1998); 12, 831-43.
8. Rutanen, E.M., 'Insulin-like Growth Factors in Endometrial Function', *Gynecol Endocrinol* (1998); 12,6,399-406.
9. Sawai, K. *et al.*, 'Human Decidual Cell Biosynthesis of Leukemia Inhibitor Factor: Regulation by Decidual Cytokines and Steroid Hormones. *Biol Reprod* (1997); 56,5,1274-80.
10. Klentzeris, L.D., 'The role of Endometrium in Implantation', *Hum Reprod* (1997), 12:11 Suppl., 170-5.
11. Simon, C., Gimeno, M.J., *et al.*, 'Embryonic Regulation of Integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro', *J Clin Endocrinol Metab.* (1997); 82,8, 2607-16.
12. Reese J, op. cit.
13. Huang, H.Y., Krussel, J.S., *et al.*, 'Use of Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction to Detect Embryonic Interleukin-1 System Messenger RNA in Individual Preimplantation Mouse Embryos co-cultured with Veto Cells', *Human Reprod.* (1997); 12, 7,1537-44.
14. Takacs, P., Kauma, S., 'The Expression of Interleukin-1 $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , and Interleukin-1 Receptor Type 1 mRNA during Preimplantation Mouse Development', *J Reprod Immunol.* (1996); 32, 1, 27-35.
15. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Keio J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
16. Widra, E.A., Weeraratna, A., *et al.*, 'Modulation of Implantation-associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in An Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3, 7,563-68.
17. Glasier, A., 'Emergency Postcoital Contraception', *NEJM*, (1997); 337, 1058-64.
18. Grimes, D.A., 'Emergency Contraception—Expanding Opportunities for Primary Prevention', *NEJM*, (1997); 337,1078-79.
19. Guillebaud, J., 'Time for Emergency Contraception with Levonorgestrel Alone', *Lancet* (1998); 385,416.
20. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., *The Developing Human—Clinically Orientated Embryology*, (W.B. Saunders)—6th edition—, 532.
21. Mosby's Dictionary, 1309. [le Petit Robert 1973 donne pour "grossesse" : n.f. (1283, aussi "grosneur" ; de gros). Etat d'une femme enceinte, de la conception à l'accouchement (durée 9 mois). NDT]
22. Simon, / *Reprod Immun.* (1993); 31,165-184.
23. Ibid., 180.
24. Ibid., 166.
25. Ibid., 180.
26. Simon, C., Velasco, J., *et al.*, 'Increasing Uterine Receptivity by Decreasing Estradiol Levels During the Preimplantation Period in High Responders with the Use of Follicle-stimulating Hormone Step-down regimen', *Fert Steril.* (1998); 70,2,234-9.
27. Huang, op. cit.
28. Simon, / *Reprod Immun.* Ibid., p. 181
29. Loc cit.
30. Mosby's, op cit., p. 1201.
31. Ibid., p. 773.
32. Simon, C., *Fert Steril.* (1998); 237, Table 3.
33. Ibid., p. 238.
34. Rahwan Professor R., *Chemical Contraceptives, Interceptives, and Abortifacients* (1998), 5.
35. Swahn, M.L., Westlund, P., *et al.*, 'Effects of Post-coital Contraceptive Methods on the Endometrium and the Menstrual Cycle', *Acta Obstetricia et Gynecologia Scandinavica* (1996); 75, 738^44.
36. Ibid., p. 742.
37. Ibid., p. 743.

38. Loc cit.
39. Sato, S., Kume, K., *et al.*, 'Up-regulation of the Intracellular Ca<sub>2</sub> Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Uterine Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol.* (1997); 416,95-100.
40. Mosby's *Medical Dictionary*—5th edition—(1998), 1390.
41. Ahmed, A., Deam, S., Shams, M., *et al.*, 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and FAK', *The FASEB Journal* (1998); 12,831^3.
42. Spinks, N.R., Ryan, J.P., O'Neill, C., 'Antagonists of Embryo-derived Platelet-activating Factor Act by Inhibiting the Ability of the Mouse Embryo to Implant', *J Reprod Fertil.* (1990); 88,1,241-8.
43. Ahmed, *op cit.*, p. 842.
44. Sato S., *op cit.*, p. 99.
45. Ahmed, *op cit.*, p. 836.
46. Sato, *op cit.*, p. 99.
47. Ahmed, *op cit.*, p. 841.
48. Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B., "The Effects of Monophasic and Triphasic Oral Contraceptives on Ovarian Function and Endometrial Thickness", *Eura J Contra of Reprod Health Care* (1997); 2,39-51.
49. *Ibid.*, table 4, p. 46.
50. Grimes, A., Godwin, A.J., *et al.*, *op cit.*, p. 34.
51. *Ibid.*, p. 33.
52. Sieghart, M.A., 'What is the pill doing to my body?'. *The Times* 21 octobre 1995 (Grande-Bretagne).
53. Hedon, B., Cristol, P., *et al.*, 'Ovarian Consequences of the Transient Interruption of Combined Oral Contraceptives', *Int J Fert.* (1995); 37, 5, 270-6.
54. Hamilton, C.J., Hoogland, H.J., 'Longitudinal Ultrasonographic Study of the Ovarian Suppressive Activity of a Low-dose Triphasic Oral Contraceptive During Correct and Incorrect Pill Intake', *Am J Obstet Gynecol.* (1989); 161,5,1159-62.
55. Letterie, G.S., 'A Regimen of Oral Contraceptives Restricted to the Perioovulatory Period May Permit Folliculogenesis but Inhibit Ovulation', *Contraception* (1998); 57, 39-14.
56. *Ibid.*, p. 39.
57. Private Correspondence. (11 novembre 1998).
58. MIMS on CD. MediMedia Australia P/L St. Leonards N.S.W. (Australie) 1590 ([www.mims.com.au](http://www.mims.com.au)).
59. Wilks, J., *A Consumer's Guide the Pill (A.L.L., 1997) 2ème Edition*, 5.
60. Rabe, *op. cit.*, p. 48.
61. *Ibid.*, p. 43.
62. Sullivan, H., Furniss, H., *et al.*, 'Effect of 21-day and 24-day Oral Contraceptive Regimens Containing Gestodene (60µg) and Ethinyl Estradiol (15µg) on Ovarian Activity', *Fert Steril.* (1999); 72, 1, 115-120 "L'ovulation a été définie par la présence d'une structure folliculaire de diamètre <13mm ayant une rupture dans les 48 heures, combinée avec des concentrations de serum 1713-E2 et de progesterone >30pg/ml et >1.6ng/ml, respectivement, dans le même cycle". *Ibid.*, p.116.
63. Rabe, *op. cit.*, p. 45.
64. Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill 1996), 9ème édition, 1417.
65. *Ibid.*, p. 48.
66. Microgynon 20ED. Information de produit approuvé. Approuvé par la *Therapeutic Goods Administration*, novembre 1998.
67. Issacs, J.D., Wells, C.S., Williams, D.B., *et al.*, 'Endometrial Thickness is a Valid Monitoring Parameter in Cycles of Ovulation Induction with Menotropins Alone', *Fert Steril.* (1996); 65, 2,262-6.
68. Spandorfer, S.D., Bamhart, K.T., 'Endometrial Stripe Thickness as a Predictor of Ectopic Pregnancy', *Fert Steril.* (1996); 66,3,474-7.
69. Shoham, Z., Di Carlo, C., Patel, A., *et al.*, 'Is it Possible to Run a Successful Ovulation Induction Based Solely on Ultrasound Monitoring? The Importance of Endometrial Measurements', *Fert Steril.* (1991); 56, 5, 836-41.
70. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Kei J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
71. Somkuti, S.C., Yuan, L., *et al.*, 'Epidermal Growth Factor and Sex steroids Dynamically Regulate a Marker of Endometrial Receptivity in Ishikawa Cells', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(7), 2192-7.
72. Gonen, Y., Casper, R.F., *Journ In Vitro Fert Embryo Tranf* (1990); 7, 3, 146-52. (8.5mm +/- 0.4mm vs. 7.5mm +/- 0.2mm, P, 0.01).
73. Rabe, Table 3, p.44.
74. *Ibid.*, Figures 4 & 5, pp. 46.
75. *Ibid.*, p. 43.
76. *Ibid.*, p. 48.
77. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., *et al.*, 'Luminal and Glandular Endometrial Epithelial Express Integrins Differentially Throughout the Menstrual Cycle: Implications for Implantation, Contraception, and Infertility', *Am J Reprod Immunol* (1996); 35,3,195-204.
78. Yoshimura, Y., *op. cit.*, pp. 17,20.
79. Etzioni, A., 'The Glue of Life', *Lancet* (1999); 353,341-3.
80. Somkuti, S.C., Fritz, M.A., *et al.*, 'The Effect of Oral Contraceptive Pills on Markers of Endometrial Receptivity', *Fert Steril* (1996); 65,3,484-8.
81. *Ibid.*, p. 484.
82. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., Lessey, M.A., *et al.*, 'Luminal and Endometrial Epithelium Contraception, and Fertility', *Am J Reprod Immunol.* (1996); 35(3), 195-204.
83. Widra, E.A., Weeraratna, A., *et al.*, 'Modulation of Implantation—Associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in an Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3,7,563-8.
84. Somkuti, S.C., *J Clin Endo Metab.*, p. 2192.
85. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., *et al.*, 'Integrins as Markers of Uterine Receptivity in Women with Primary Unexplained Infertility', *Fert Steril* (1995); 63(3), 535^2.
86. Somkuti, *Fert Steril.*, (1996), 488.
87. Yoshimura, Y., *op. cit.*, p. 18.
88. Widra, *op. cit.*, p. 566, table 1.
89. *Ibid.*, p. 563.
90. Castelbaum, A.J., Ying, L., *et al.*, 'Characterization of Integrin Expression in a Well-differentiated Endometrial Adenocarcinoma Cell Line (Ishikawa)', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(1), 136-42.
91. Somkuti, *J Clin Endo Metab.* (1997), 2192.
92. *Loc. cit.*
93. Castelbaum, *op. cit.*, p. 140.
94. Giudice, L.N., Mark, S.P., Irwin, J.C., 'Paracrine Actions of Insulin-like Growth Factors and IGF Binding Protein-1 in Non-pregnant Human Endometrium and at the Decidual-trophoblast Interface', *J Reprod Immunol.* (1998); 39,133-48.
95. Giudice, p. 135.
96. Han, V.K., 'The Ontogeny of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors and Sex Steroids: Molecular Aspects', *Horm Res.* (1996); 45, 1-2, 61-6.
97. Han, V.K., Bassett, N., *et al.*, 'The Expression of Insulin-like Growth Factor and IGF-binding Protein Genes in the Human Placenta and Membranes: Evidence for IGF-IGFBP Interactions at the Feto-maternal Interface', *J Clin Endocrinol Metab.* (1996); 81, 7,2680-93.
98. Suikkari, A.M. *et al.*, 'Oral Contraceptives Increase Insulin-like Growth Factor Binding protein-1 (IGFBP-1) Concentration in Women with Polycystic Ovarian Disease', *Fert Steril.* (1991); 55,5,895-9.
99. Westwood, M., Gibson, J.M., *et al.*, 'Modification of Plasma Insulin-like Growth Factors and Binding Proteins during Oral Contraceptive Use and the Normal Menstrual Cycle', *Am J Obstet Gynecol.* (1999); 180, 530-6.
100. Westwood, p. 533.
101. Giudice, p. 134.
102. Giudice, p. 138.
103. Giudice, p. 142.
104. Giudice, p. 141.
105. Widra, *op. cit.*, p. 563.
106. Simon, C., Valbuena, D., *et al.*, 'Interleukin-1 Receptor Antagonist Prevents Embryonic Implantation by a Direct Effect on the Endometrial Epithelium', *Fert Steril.* (1998); 70(5), 896-906.
107. Cohen, S.A., 'Objections, Confusion Among Pharmacists Threaten Access to Emergency Contraception', *The Guttmacher Report on Public Health.* (June 1999), 1-3.