

Contraception hormonale combinée contenant des estrogènes bio-identiques : quels risques thromboemboliques veineux ?

Deep venous thrombosis and combined hormonal contraceptive: what risks with estradiol/estetrol-based hormonal contraceptives?

L. Maitrot-Mantelet*, G. Plu-Bureau*



L. Maitrot-Mantelet



G. Plu-Bureau

Les contraceptions hormonales combinées (CHC) restent la stratégie contraceptive la plus utilisée en France, malgré la diminution de leur prescription depuis la "crise de la pilule" survenue en 2012.

Le risque vasculaire, en particulier thromboembolique veineux, constitue le principal effet délétère de la CHC et a évolué au cours du temps. S'il a diminué grâce à l'utilisation de doses moins élevées d'éthinylestradiol (EE), le développement de nouvelles générations de progestatifs moins androgéniques (améliorant la tolérance cutanée et métabolique) et de voies non orales (patch et anneau) n'a pas permis de réduire le risque thromboembolique veineux des CHC.

Les évolutions les plus récentes de la CHC concernent l'utilisation d'estrogènes bio-identiques pour lesquels les résultats sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux semblent favorables.

Les différentes CHC contenant des estrogènes bio-identiques

Depuis le début des années 1970, de nombreux essais de conception de CHC contenant du 17 β -estradiol associé à différents progestatifs ont été infructueux en raison de la difficulté à obtenir une inhibition satisfaisante de l'axe gonadotrope, mais également

de l'incidence élevée des saignements induits par ce type d'association.

La première CHC contenant un estrogène bio-identique a été commercialisée en France en 2008. Il s'agit de l'association quadriphasique valérate d'estradiol (E2V)/dienogest (DNG) contenant 26 comprimés actifs et 2 comprimés placebo.

Puis, en 2011, a été commercialisée en France l'association monophasique 17 β -estradiol (E2)-acétate de nomégestrol 2,5 mg (NOMAC) contenant 24 comprimés actifs et 4 comprimés placebo. L'association la plus récente, contenant de l'estérol (E4) associé à de la drospirénone (DRSP), a été commercialisée en octobre 2021. Elle est administrée selon un schéma monophasique et contient 24 comprimés actifs et 4 comprimés placebo.

Comparaison des propriétés pharmacologiques de l'éthinylestradiol et des estrogènes bio-identiques E2 et E4

Il existe des différences en termes d'origine, de structure chimique, de profil pharmacocinétique et pharmacodynamique entre les molécules

* Unité de gynécologie médicale, hôpital Port-Royal, Paris.

Points forts⁺⁺

- » Les évolutions les plus récentes de la contraception hormonale combinée (CHC) concernent l'utilisation d'estrogènes bio-identiques.
- » Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules d'estrogènes contenues dans les CHC explique leur impact sur les paramètres de la coagulation.
- » L'impact des CHC contenant des estrogènes bio-identiques sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux semblerait plus favorable.
- » Si le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) des CHC contenant de l'estradiol semble équivalent à celui de la CHC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, nous ne disposons pas pour l'instant d'étude épidémiologique évaluant la fréquence de la MTEV liée à l'utilisation de la CHC contenant de l'estétrol et de la drospirénone.
- » Il est nécessaire d'évaluer le risque de MTEV avant la prescription d'une CHC, quelle que soit sa composition, et lors de toute consultation de suivi.

d'estrogènes contenues dans les CHC, expliquant notamment qu'elles n'ont pas le même impact sur les paramètres de la coagulation [1].

Si l'EE est un dérivé synthétique, les estrogènes bio-identiques sont produits naturellement, à partir de différents organes (ovaires, placenta, surrénales, foie, endomètre, cerveau et tissu adipeux) pour l'E2 et exclusivement à partir du foie fœtal humain pour l'E4. L'EE a une activité biologique 100 fois supérieure à celle de l'E2 in vitro, ce dernier étant 100 fois plus actif que l'E4, qui est un estrogène faible.

Il en résulte des différences d'affinité pour la SHBG (*sex hormone binding globulin*) : l'EE et l'E2 ont une forte affinité pour cette hormone, contrairement à l'E4 dont l'affinité pour la SHBG est extrêmement faible.

L'interaction de l'E4 avec les cytochromes P450 est très limitée, ce qui diminue les risques d'interactions médicamenteuses, alors qu'elle est importante pour l'EE et l'E2.

Si l'EE et l'E2 sont fortement métabolisés, l'E4 n'a pas de catabolites biologiquement actifs.

Enfin, concernant le mécanisme d'action moléculaire des différents types d'estrogènes, l'EE, l'E2 et l'E4 ont en commun de se lier aux récepteurs alpha aux estrogènes (ER α) nucléaires, entraînant des effets

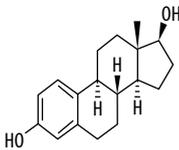
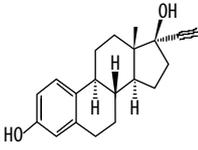
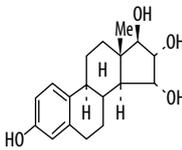
génomiques lents, mais également aux récepteurs situés sous la membrane cellulaire, générant des actions rapides. Contrairement à l'EE et à l'E2, l'E4 antagonise l'activité des ER α membranaires, de façon variable en fonction des tissus cibles [2].

Les principales caractéristiques ainsi que les structures chimiques des molécules d'EE, E2 et E4 sont résumées dans le **tableau I**.

Risques de maladie veineuse thromboembolique liés à l'utilisation des CHC contenant des estrogènes bio-identiques

Les maladies veineuses thromboemboliques (MVTE), incluant les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire, sont des maladies rares dont l'incidence est de 5 à 10/10 000 années-femmes chez les femmes en âge de procréer, avec une augmentation plus importante du risque chez les utilisatrices de CHC après l'âge de 35 ans, rejoignant le risque de MVTE d'une femme enceinte [3].

Tableau I. Principales caractéristiques des molécules d'estrogènes contenues dans les CHC.

	Estradiol	Éthinylestradiol	Estétrol	
Structure chimique				
Dosage dans la CHC	1-3 mg	20-50 µg	15 mg	
Profil pharmacologique	Biodisponibilité orale	Faible	Élevée	
	Catabolisme	Métabolisation en E1 et E3	Métabolisation en dérivés glucuronidés, sulfatés et hydroxylés	Pas de métabolisation
	Demi-vie	35 heures	12 heures	28 à 32 heures
Mécanisme d'action	Liaison aux RE nucléaires et membranaires	Liaison aux RE nucléaires et membranaires	Liaison aux RE nucléaires seuls	
Impact sur la synthèse des protéines hépatiques	Mineur	Majeur	Mineur	

RE : récepteurs aux estrogènes.

Mots-clés

Contraception hormonale combinée
Estradiol
Estétrol
Risque thromboembolique veineux
Facteurs de risque veineux

Highlights

- » *The most recent developments in CHC concern the use of bioidentical estrogens.*
- » *The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of estrogen molecules contained in CHC explains their impact on coagulation parameters.*
- » *The impact of CHC containing bioidentical estrogens on intermediate markers of venous risk seems more favorable.*
- » *Although the VTE risk of CHC containing estradiol seems equivalent to that of CHC containing ethinylestradiol and levonorgestrel, we do not currently have any epidemiological study evaluating the frequency of VTE linked to the use CHC containing estetrol and drospirenone.*
- » *It is necessary to assess the risk of VTE before prescribing a CHC, whatever its composition, and during any follow-up consultation.*

Keywords

Combined hormonal contraceptive
Estradiol
Estetrol
Venous thromboembolism risk
Venous risk factors

Résultats des études épidémiologiques

Toutes les CHC augmentent le risque de MVTE par rapport aux non-utilisatrices.

Si les études épidémiologiques qui ont analysé le risque veineux des CHC contenant de l'EE associé à différents progestatifs sont nombreuses [4], actuellement, seules 2 études ont évalué le risque des CHC contenant de l'estradiol.

Une seule étude évaluant le risque de la CHC contenant de l'E2 associé au DNG a été publiée. La comparaison avec la CHC contenant du lévonorgestrel montre un risque équivalent (OR = 0,5 ; IC₉₅ : 0,3-1,5) [5]. L'étude sur l'autre CHC contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol a été publiée en décembre 2021. Les résultats montrent un risque équivalent à celui des CHC contenant du lévonorgestrel (OR = 0,59 ; IC₉₅ : 0,3-1,4) [6]. Une étude finlandaise cas contrôles très récente retrouve un risque équivalent, voire légèrement diminué des CHC contenant de l'estradiol (OR = 1,39 ; IC₉₅ : 1,04-1,87) comparées aux CHC contenant de l'EE (OR = 2,20 ; IC₉₅ : 1,82-2,65) [7].

Actuellement, aucune étude épidémiologique n'a évalué le nombre d'événements thrombotiques liés à la CHC contenant de l'E4 et de la DRSP.

Les risques de MVTE liés à l'utilisation des différentes CHC sont résumés dans le **tableau II**.

La plausibilité biologique

La CHC exerce une activité procoagulante et augmente l'activité fibrinolytique, aboutissant à un état d'hypercoagulabilité. Les CHC modifient donc les synthèses hépatiques des protéines de la coagulation, ce qui entraîne un déséquilibre de l'hémostase.

Les 2 principaux marqueurs biologiques du risque veineux utilisés en recherche sont la SHBG et la résistance à la protéine C activée acquise (RPCA).

Des essais randomisés ont évalué l'impact des CHC contenant des estrogènes bio-identiques sur ces marqueurs intermédiaires du risque veineux.

Pour la CHC contenant de l'E2 associé au DNG, les études sur l'hémostase montrent une augmentation de la SHBG équivalente à la CHC de référence contenant de l'EE associé au lévonorgestrel. Les modifications de la RPCA sont similaires dans les 2 groupes [8].

Deux essais randomisés analysant l'impact de l'autre CHC contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol sur les paramètres de l'hémostase ont été publiés. Si l'augmentation de la SHBG est plus importante avec ce type de CHC comparé à celle contenant de l'EE associé au lévonorgestrel, les paramètres de l'hémostase semblent conférer un profil de risque légèrement moins délétère [9, 10].

Concernant l'impact de la CHC contenant de l'E4 associé à la DRSP sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux, les résultats d'une étude de phase II trouvent un impact moindre de cette CHC comparativement aux associations contenant de l'EE et du lévonorgestrel ou de l'EE et de la DRSP, avec une modification de la RPCA de 30 % par rapport au niveau de base pour l'association contenant de l'E4 versus une augmentation de 165 % et de 219 % respectivement pour les 2 associations contenant de l'EE [11].

L'importance de dépister les facteurs de risque veineux

Avant toute prescription d'une CHC, quel que soit le type d'estrogène ou de progestatif contenu dans

Tableau II. Risque de MVTE associé aux différents types de CHC par rapport à une CHC contenant du lévonorgestrel.

Type de CHC	CHC	Comparaison (référence)	Risque relatif
CHC contenant de l'EE	EE + gestodène	EE + lévonorgestrel	1,5 (1,2-2,0)
	EE + désogestrel		1,8 (1,4-2,2)
	EE + drospirénone		1,6 (1,2-2,1)
	EE + acétate de cyprotérone		1,6 (1,1-2,2)
CHC contenant de l'EE	EE + norgestimate	EE + lévonorgestrel	1,1 (0,9-1,3)
Anneau vaginal Patch	EE + étonogestrel	CHC	1,7 (1,3-2,2)
	EE + norelgestromine		1,5 (1,2-1,8)
CHC contenant de l'E2	E2V + dienogest	EE + lévonorgestrel	0,5 (0,3-1,5)
	E2 + nomégestrol		0,6 (0,3-1,4)
CHC contenant de l'E4	E4 + drospirénone	Pas d'étude	

l'association, l'évaluation du risque de MVTE est indispensable.

Elle doit tenir compte à la fois de l'existence d'une thrombophilie biologique connue, qui représente une contre-indication à la prescription d'une CHC, mais aussi des antécédents familiaux, surtout au 1^{er} degré ou si un nombre élevé d'apparentés sont atteints (quel que soit le degré), qui constituent un facteur de risque majeur de MVTE.

En cas d'antécédent de MVTE dans la branche maternelle, l'existence d'un facteur déclenchant hormonal (CHC, grossesse, post-partum) est un élément important à recueillir. En effet, une étude récente a montré que le risque de MVTE chez les femmes dont un apparenté maternel a eu une MVTE dans un contexte hormonal était de 3,28 (IC₉₅: 1,5-7,9) comparativement à celles ayant une apparentée féminine avec une MVTE sans facteur hormonal déclenchant [12].

Enfin, l'âge supérieur à 35 ans ou l'existence d'un surpoids ou d'une obésité ne constituent pas une contre-indication à la prescription d'une CHC si aucun autre facteur de risque veineux n'est identifié.

Conclusion

Le risque veineux des CHC contenant de l'estradiol semble équivalent à celui des CHC qui contiennent de l'EE et du lévonorgestrel. Leur prescription nécessite les mêmes précautions.

L'impact de l'association E4-DRSP sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux semblerait plus favorable, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études épidémiologiques de grande ampleur, évaluant le risque de MVTE.

Quoi qu'il en soit, il est indispensable d'évaluer ce risque avant la prescription d'une CHC et lors de toute consultation de suivi. ■

L. Maitrot-Mantelet déclare avoir des liens d'intérêts avec Gedeon Richter et Theramex.

G. Plu-Bureau déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

- Morimont L et al. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol* 2021;12:769187.
- Visser M et al. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric* 2008;11(Suppl.1):64-8.
- Lidegaard Ø et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- Plu-Bureau G et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):25-34.
- Dinger J et al. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception* 2016;93(5):378-85.
- Reed S et al. Unintended pregnancy in users of nomegestrol acetate and 17β-oestradiol (NOMAC-E2) compared with levonorgestrel-containing combined oral contraceptives: final results from the PRO-E2 study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26(6):447-53.
- Heikinheimo O et al. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(8):846-55.
- Klippling C et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs RD* 2011;11(2):159-70.
- Ågren UM et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(6):444-57.
- Gaussem P et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost* 2011;105(3):560-7.
- Doux fils J et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 2020;102(6):396-402.
- van Vlijmen EF et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14(9):1741-8.