

Intérêt des Oestrogènes naturels en contraception ?

Dr Karine SFERLAZZO-BOUBLI

Hôpital Ambroise Paré

Marseille 2011



Intérêts potentiels

- Amélioration des risques connus de la contraception oestro-progestative (COP)
 - Risque cardiovasculaire
 - Risque thrombo-embolique

Contraintes

- Ne pas créer de risques supplémentaires
 - Carcinologique
 - Hépatique
 - Physique : poids, acnée
- Efficacité et observance
- Contrôle du cycle ++++

Mécanismes actuels de la contraception oestro-progestative

- Inhibition de l'ovulation => inhibition du pic de LH => assurée par le progestatif
- Ne pas freiner excessivement l'axe hypophysaire => risque d'hypo-oestrogénie => freinage suffisant de la FSH pour éviter des croissances folliculaires importantes mais petits follicules présents (=> petite sécrétion d'oestrogènes endogènes)
- Apport d'oestrogènes exogènes(éthinyloestradiol) pour éviter l'hypo-oestrogénie et ses conséquences

Différences entre Ethinyl-oestradiol (EE) et 17 bêta oestradiol(E²)

- EE = 17 bêta E² avec 17 C alkylation => éviter la dégradation digestive et la métabolisation par la 17 bêta hydroxy-déshydrogénase (transformation de E² en oestrone, oestrogènes à faible puissance d'action)

Bioéquivalence

5µg d'éthinyl-oestradiol = 1mg d' E² valérate = 0,76mg de 17β oestradiol

- ⇒ Utilisation de dose d'au moins 3mg d' E² valérate pour la contraception

Risque cardio vasculaire et contraception

- Profil lipidique
- Vasomotricité artérielle
- Maladie atheromateuse

Profil lipidique

	COP 2ème génération, 20µg EE	COP 3ème génération, 20 µg EE	pilule à E ² V
CT	augmentation	stable	stable
<u>HDL</u>	<u>stable ou diminué</u>	<u>légèrement augmenté</u>	<u>légèrement augmenté</u>
LDL	augmenté	effet transitoire de diminution puis stable	Diminué(effet durable ?)
TG	augmenté	très augmenté	augmenté

Métabolisme lipidique et COP

2ème génération

- La COP induit un profil lipidique défavorable : élévation du CT au dépend d'une augmentation du LDL, élévation des TG
- Cet effet est inchangé même en diminuant les doses d'EE (20 et 30mcg)

Métabolisme lipidique et COP

3ème génération

- Les **PG3** induisent une **augmentation des TG** plus importante et durable (/ aux PG2)
- La baisse du LDL observé sous PG3 est transitoire, effet non observé à long terme
- Les **PG3 augmentent modérément mais durablement le HDL**

Pilule et tolérance lipidique

Que retenir ?

Amélioration du profil lipidique sauf TG sous pilule de 3^{ème} génération par rapport au 2nd génération

Effet lié au progestatif => atténuation de l'impact hépatique de EE par les progestatifs (Pg2 > Pg3)

Peut être amélioration plus prononcée avec pilule à E²V

Tolérance lipidique = marqueurs de risque cardio-vasculaire ?

- Profil biologique // au risque athérogène ?
- Autres effets des hormones dans le processus d'athérogénèse
 - Action vasomotrice sur endothélium
 - Action anti inflammatoire sur endothélium
 - Action anti oxydante

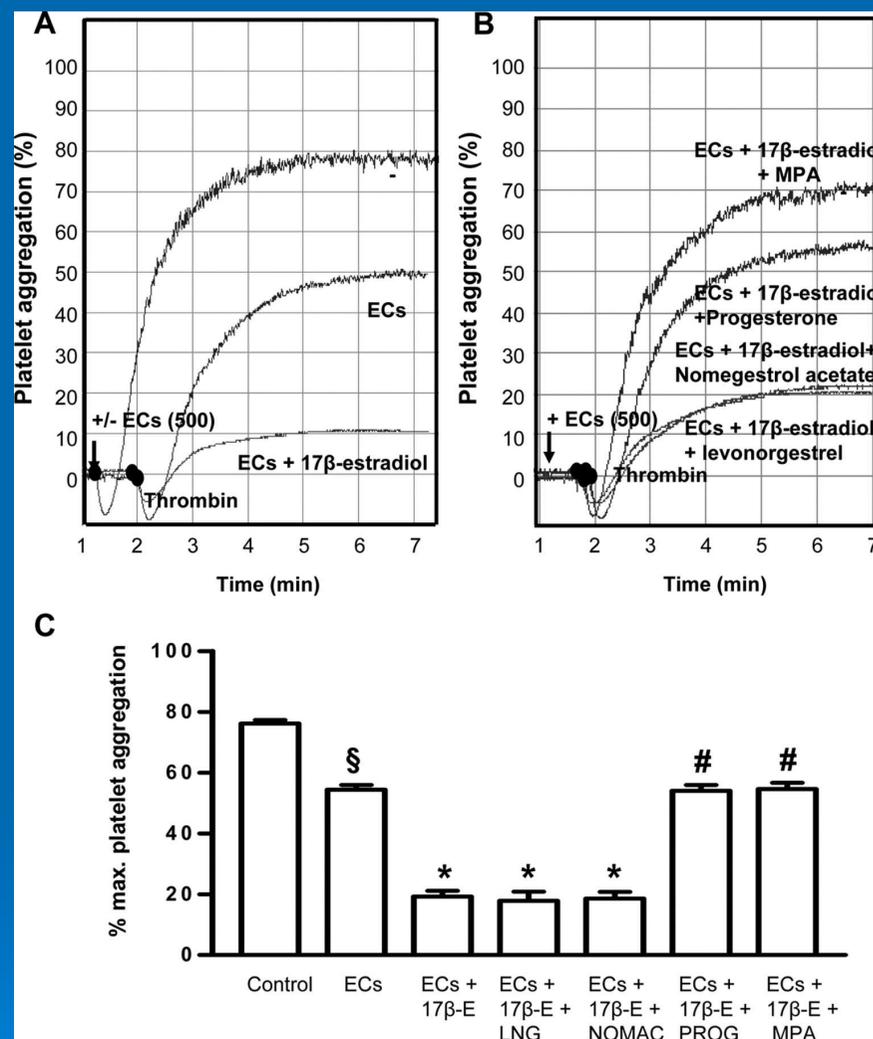
Quelles différences entre E2V, EE et les progestatifs ?

Effets anti athérogènes des oestrogènes

- diminution de la sécrétion des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM-1 ...) et de l'agregation plaquettaire => moins de facilité d'adhésion de la plaque d'athérome
- diminution de l'oxydation des LDL
- diminution de la captation macrophagique des LDL
- diminution de la prolif des CMLvasculaires

Progestins and the 17β-E-induced NO-mediated antiaggregatory effect of HUVECs

Agrégation plaquettaire induite par la thrombine
 => Effet diminué par le 17βE
 + Maintenu si adjonction de LNG ou NOMAC
 + Annulé si adjonction de Pg ou MPA



Zerr-Fouineau, M. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:586-593

Arteriosclerosis, Thrombosis,
and Vascular Biology



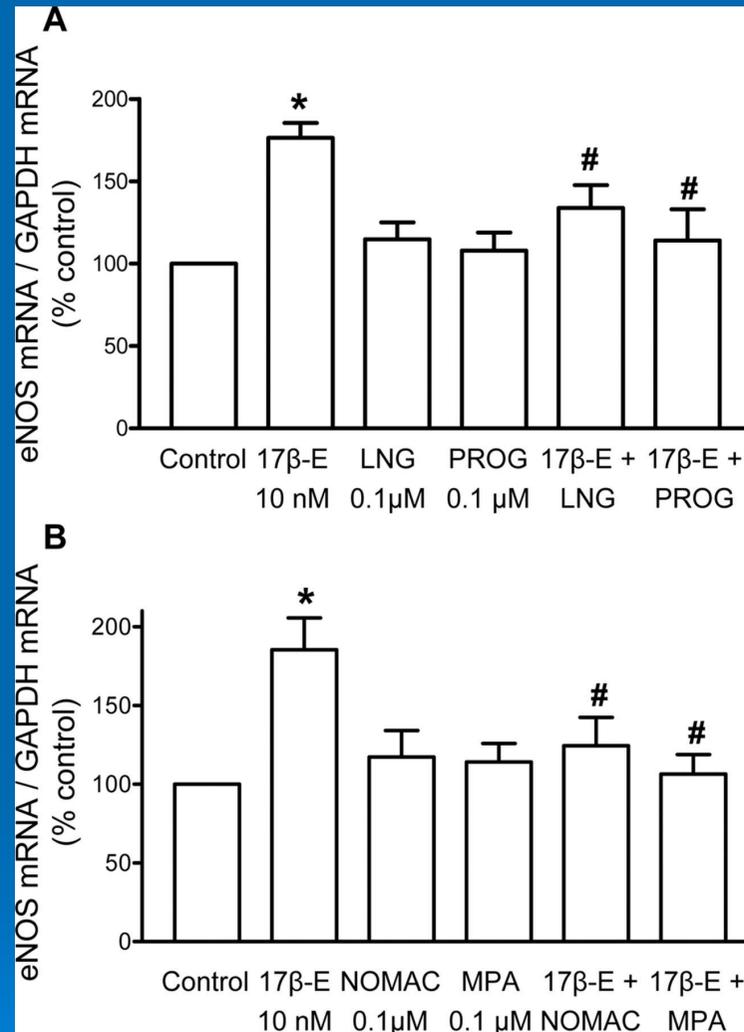
Effets vasomoteurs des oestrogènes

- Augmentation de la production de NO sous E2V et pas sous EE (effet non génomique rapide NOS associé à un effet génomique lent; effets dose dépendant)
- Effet modulé voire antagonisé en fonction du progestatif associé [Zerr Fouineau et coll, *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2009]
- diminution de la sécrétion des molécules à effet vasoconstricteur produite par l'endothélium

Effect of estro-progestin treatments on eNOS mRNA expression

Pg, LNG, NOMAC et MPA seuls n'affectent pas l'expression de la protéine NOS par la cell endotheliale

Pg, LNG, NOMAC et MPA abolissent la stimulation de l'expression de la protéine NOS induite par 17 β E



Zerr-Fouineau, M. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:586-593

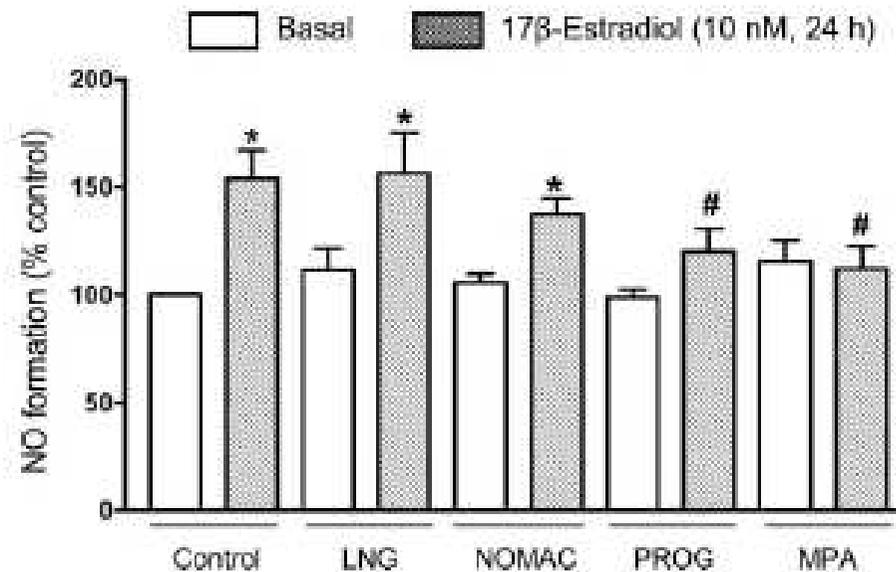


Figure 3. Effect of progestins on 17β-E–induced formation of NO. HUVECs were exposed to a progestin alone or in combination with 17β-E for 24 hours. NO formation was assessed by ESR spectroscopy. Results are shown as mean±SEM, n=6 to 8. *,#P<0.05 vs control and 17β-E, respectively.

La production de NO induite par le 17 βE (+54%) est modulé en fonction du progestatif adjoint : Pg et LNG le réduisent de 61 % et 76 %
 Réduction non significative par le NOMAC
 Pas d'impact du MPA

Stress oxydatif et oestrogènes

- Culture de cellule endothéliale de cordon ombilical humain (syst HUVEC)
- Stress oxydatif induit par H₂O₂
- La viabilité cellulaire est diminuée après stress oxydatif, cette effet est inchangé après ajout de oestrogènes naturels sauf à forte concentration => amélioration de la viabilité cellulaire
- Effet non retrouvé, quelquesoit la dose sous EE

Au total, ce qui pourrait être ...

- Pilule à E2V : impact plus favorable sur le profil lipidique, **ralentissement possible des processus athéromateux par maintien de la fonction physiologique de l'endothélium sous réserve de l'adjonction d'un progestatif qui n'antagonise pas ces effets**
- Pilule à EE : impact variable sur le profil lipidique en fonction des progestatifs associés, **modifications délétères des fonctions de la cellule endothéliale quelque soit le progestatif adjoint**

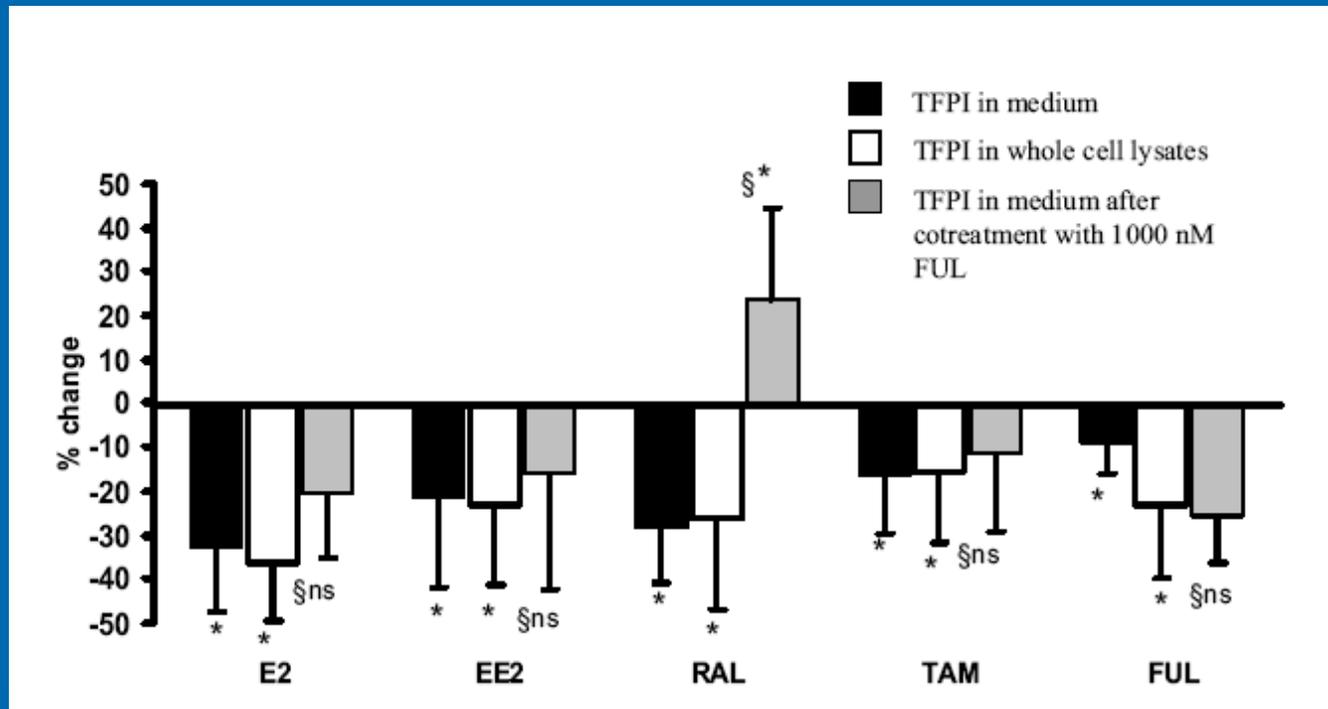
Risque thrombo-embolique et pilule

- Risque de phlébite et embolie pulmonaire augmenté +++
- Risque précoce dès le 4^{ème} cp de pilule, risque élevé pendant les 4 premiers mois de contraception puis décroissant jusqu'à la 1^{ère} année de contraception, au delà, risque modéré mais à réévaluer en fonction des autres facteurs de risques associés (âge, tabac, IMC ...)

Voie orale= effet de 1^{er} passage hépatique

- Quelque soit le type d'oestrogènes
- L'administration orale induit un effet au niveau de l'hépatocytes => modification des synthèses protéiques et altération des paramètres de l'hémostase
 - Résistance acquise à la prot C activée
 - Modification de la balance hémostatique vers un effet procoagulant

Action de E2V et EE sur TFPI (Tissu Factor Pathways Inhibitor)



TFPI produit par la cellule endothéliale => activateur du FXa et FVII

La baisse sérique du TFPI augmente le risque de thrombose veineuse et artérielle

Diminution de l'expression de TPFA par 17 β E et EE

Variation des paramètres de l'hémostase sous COP

facteurs pro coagulation => augmentation dose dépendante

fibrinogène

facteur II

facteur V

Facteur VII

facteur X

facteur FXIII

plasminogène

facteurs anticoagulants => diminution dose dépendante

antithrombine

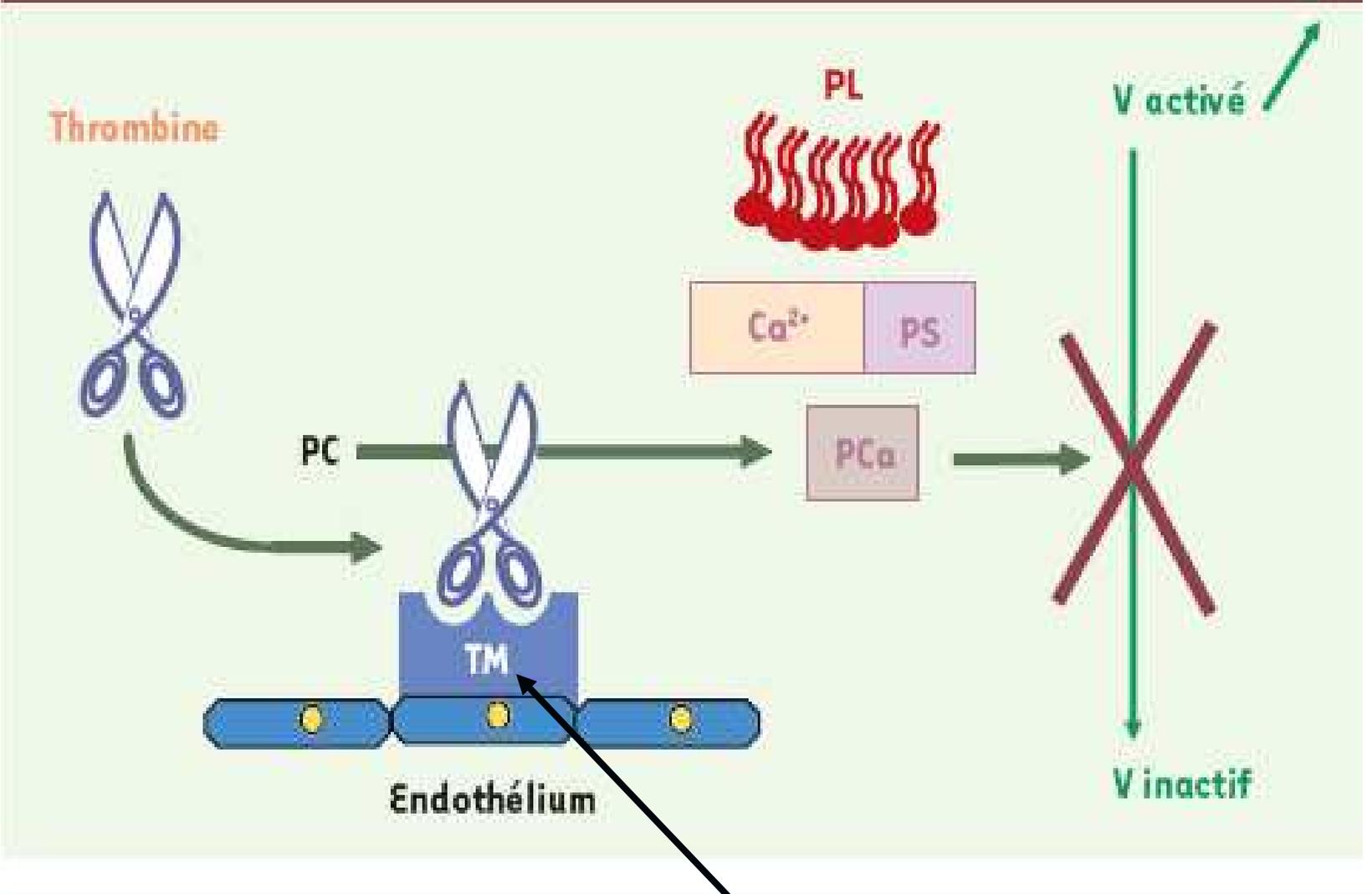
protéine S

inhibiteur de la fibrinolyse => diminution

PAI I

Hémostase et oestrogènes

	EE	E2V
➤ FVII	↑	↑
➤ F II, FVII, FX	↑	↑
➤ FVIII	↑	↔
➤ Plq	↔	↔
➤ AT III	↓	↓ (même proportion)
➤ Fibrinogène	↔	↔



Thrombomoduline

En pratique clinique,
l'utilisation de E2V ou d'EE seul ou associé à un progestatif
augmente le risque thrombo embolique veineux
(THS = idem que contraception)

Risque thrombo-embolique

Œstrogènes oraux

4,5 [2,6-7,5]

Œstrogènes seuls

3,7 [0,8-16,9]

Œstrogènes + Progestérone micronisée

NA

Œstrogènes + Prégnanes

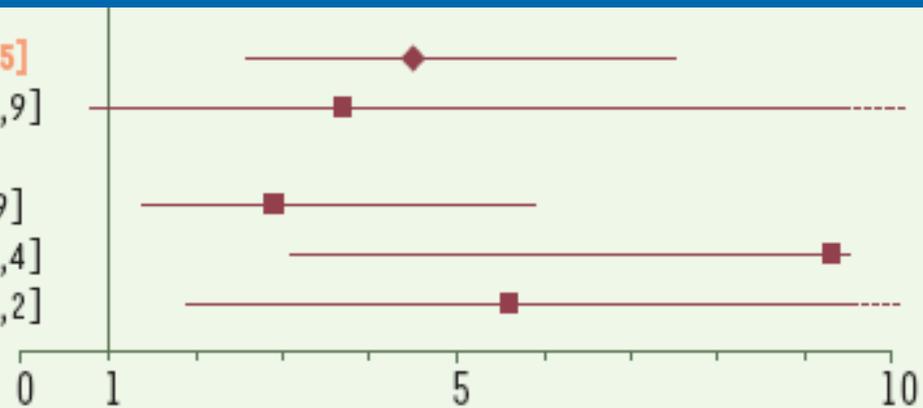
2,9 [1,4-5,9]

Œstrogènes + Norprégnanes

9,3 [3,1-28,4]

Œstrogènes + Norstéroïdes

5,6 [1,9-16,2]



Etude ESTHER

Que retenir sur le risque thrombo embolique

- Que l'œstrogène soit naturel ou de synthèse dans la contraception orale, le risque thrombo embolique veineux est présent
- Les contre-indications doivent être respectées +++++

Les contraintes de la contraception

Effets Biologiques	E2^V versus EE
Effet sur la FSH	2 mg E2 ^V légèrement < à 20 µgEE
Stimulation de l'endomètre	2 mg E2 ^V légèrement < à 20 µgEE
Maturation des cellules vaginales	2 mg E2 ^V légèrement < à 20 µgEE
Synthèse des protéines hépatiques	2 mg E2 ^V < EE 10 µg

Risques d'une contraception à Oestrogènes naturels

- Utilisation de forte dose => impact carcinologique non évalué
 - Sur le sein
 - Sur le col
 - Sur l'ovaire

Conclusion

- Les oestrogènes naturels administrés par voie orale, ont un effet de 1^{er} passage hépatique qui induit
 - des modifications métaboliques (elles même modulées par le progestatif)
 - **action pro-coagulante => respect des contre indication**
- Effet de ralentissement de l'athéromatose au long cours ?, à évaluer en fonction du progestatif
- Risque carcinologique non évalué en contraception