



Naissance d'une nouvelle contraception hormonale

Ch Jamin
Paris
Gynecole.com



Mode de fonctionnement des contraceptions hormonales

- ▶ La première contraception hormonale est l'ovulation
- ▶ Rôle du progestatif:
 - blocage de l'ovulation
 - Imperméabilisation de la glaire
 - Atrophie endométriale
 - Effet androgénique pour contrebalancer l'effet thrombogène des estrogènes artificiels et oraux
 - Certains anti androgènes certains androgéniques
 - Certains antiminéralocorticoïdes
 - Certains insulinorésistance



Mode de fonctionnement des contraceptions hormonales

- ▶ Rôles de l'estrogène:
 - Substitution estrogènes
 - Effets thrombogènes hépatique SHBG
 - Effets anti androgènes: antigonadotrope et SHBG
 - Contrôle du cycle

Estétrol : un nouvel estrogène ?

- 1965 Découverte par Egon Diczfalusy
(Acta Endocrinol 1965; 49: 207-20)
- 1966 Baptisé Estetrol (E4) par Gorpide
(J. Clin Endocrinol 1966; 26: 1355-65)
- 1966-87 :recherche *in vitro* (estrogène faible) et études pour valider comme marqueur de bien être foetal (non utilisé).
- 2001 Reprise du développement
(Coelingh Bennink HJ et al Climacteric 2008)
- 2009: développement en contraception études précliniques et preuve de concept phase II
(DINOX et FIESTA) (Contraception 2016 Oct;94(4):366-73) (Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):476-89)
- 2021: AMM Européenne en contraception E4 Drospirenone



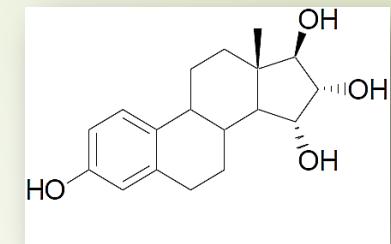
E Diczfalusy



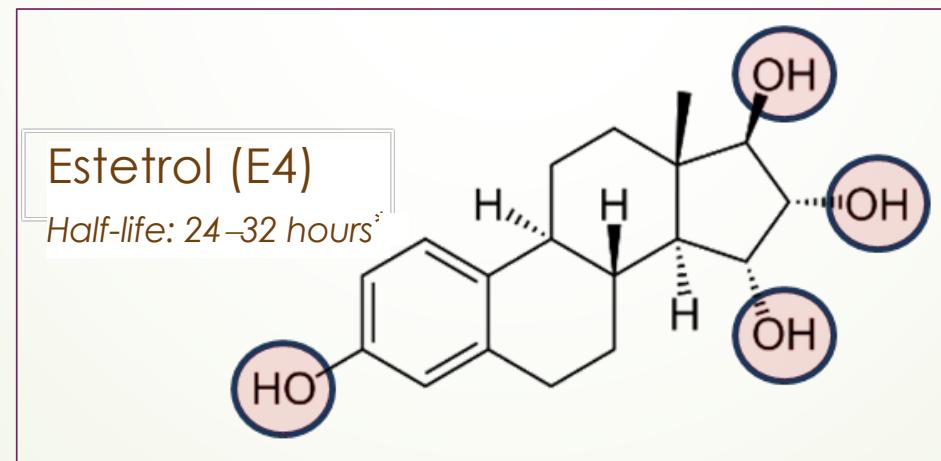
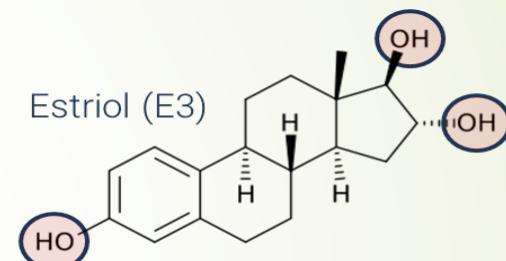
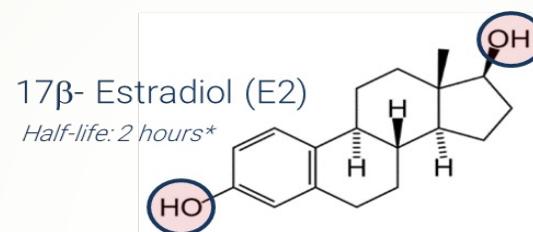
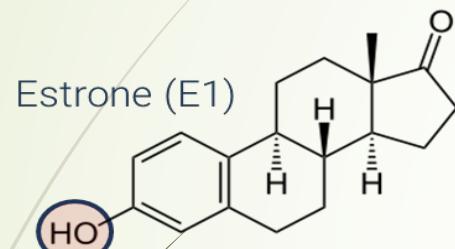
Coelingh Bennink HJ



JM Foidart



Le 4^{ème} estrogènes naturels (adultes et fœtaux)

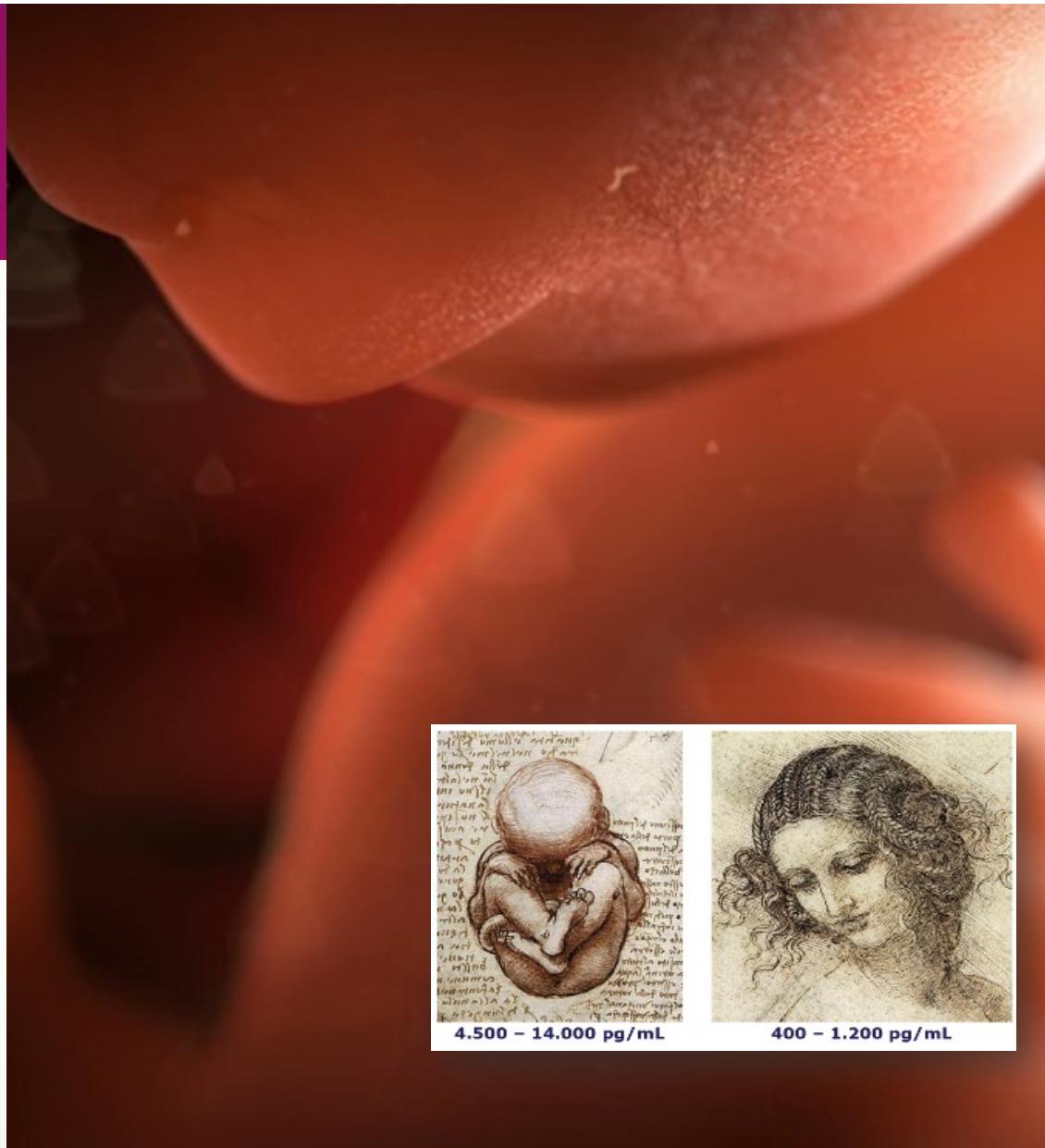


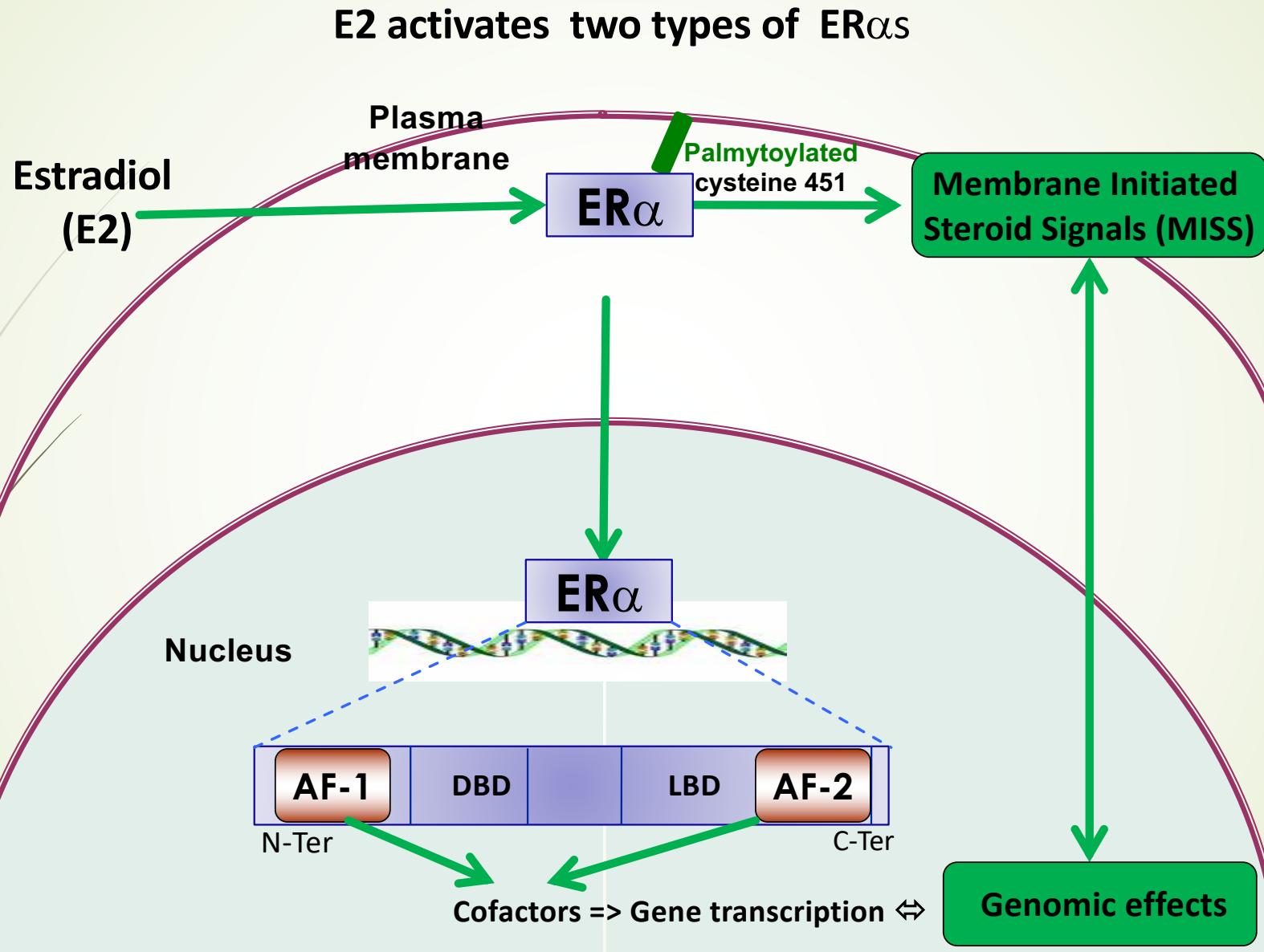
*Extensive variable data / depending on particle size

Estétrol (E4)

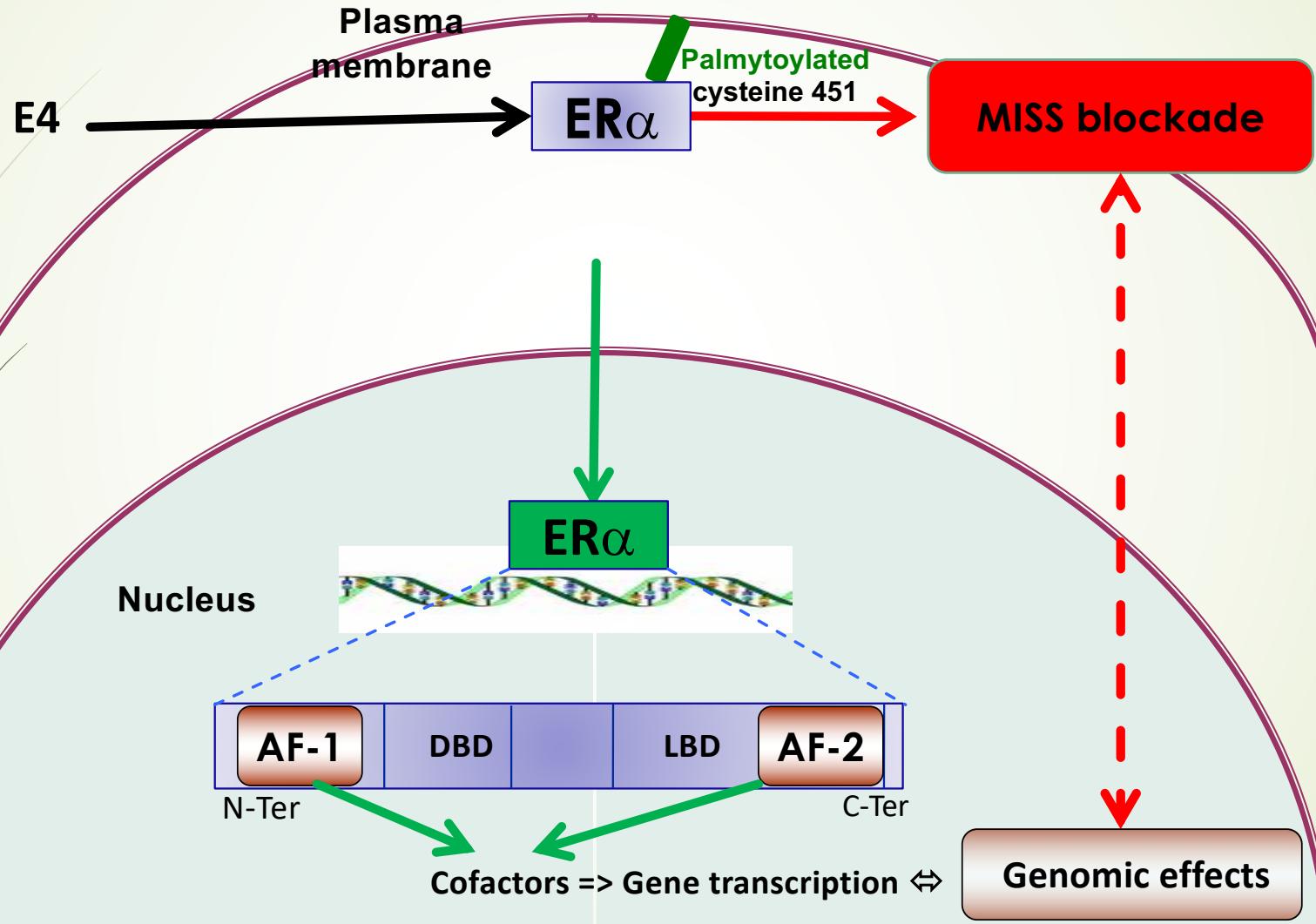
- ▶ Produit par le foie fœtal humain^{1,2}
- ▶ DéTECTé dès la 9ème semaine de gestation dans l'urine maternelle³
- ▶ Les taux plasmatiques fœtaux sont 12 fois plus élevés que ceux de la mère⁴
- ▶ Longue demi-vie (24–32 heures)^{5,6}
- ▶ Conçu par la nature, synthétisé à partir de plantes⁶
- ▶ NEST: Estrogène Naturel ayant une action tissulaire sélective - **N**ative **E**strogen with **S**elective **T7,8**

¹Cantineau R. J Steroid Biochem 1985 | ²Hagen AA et al. Acta Endocrinol 1965 | ³Heikkilä J. J. Steroid Biochem. 1971 | ⁴Holinka CF et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol 2008 | ⁵Visser M et al. Climacteric 2008 | ⁶Data on file Mithra Pharmaceuticals | ⁶ Data on file Mithra Pharmaceuticals | ⁷Foidart JM et al. 2019 In: Brinton RD et al. (eds.) 2019. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. ISGE Series | ⁸Arnal JF et al. Physiol Rev 2017

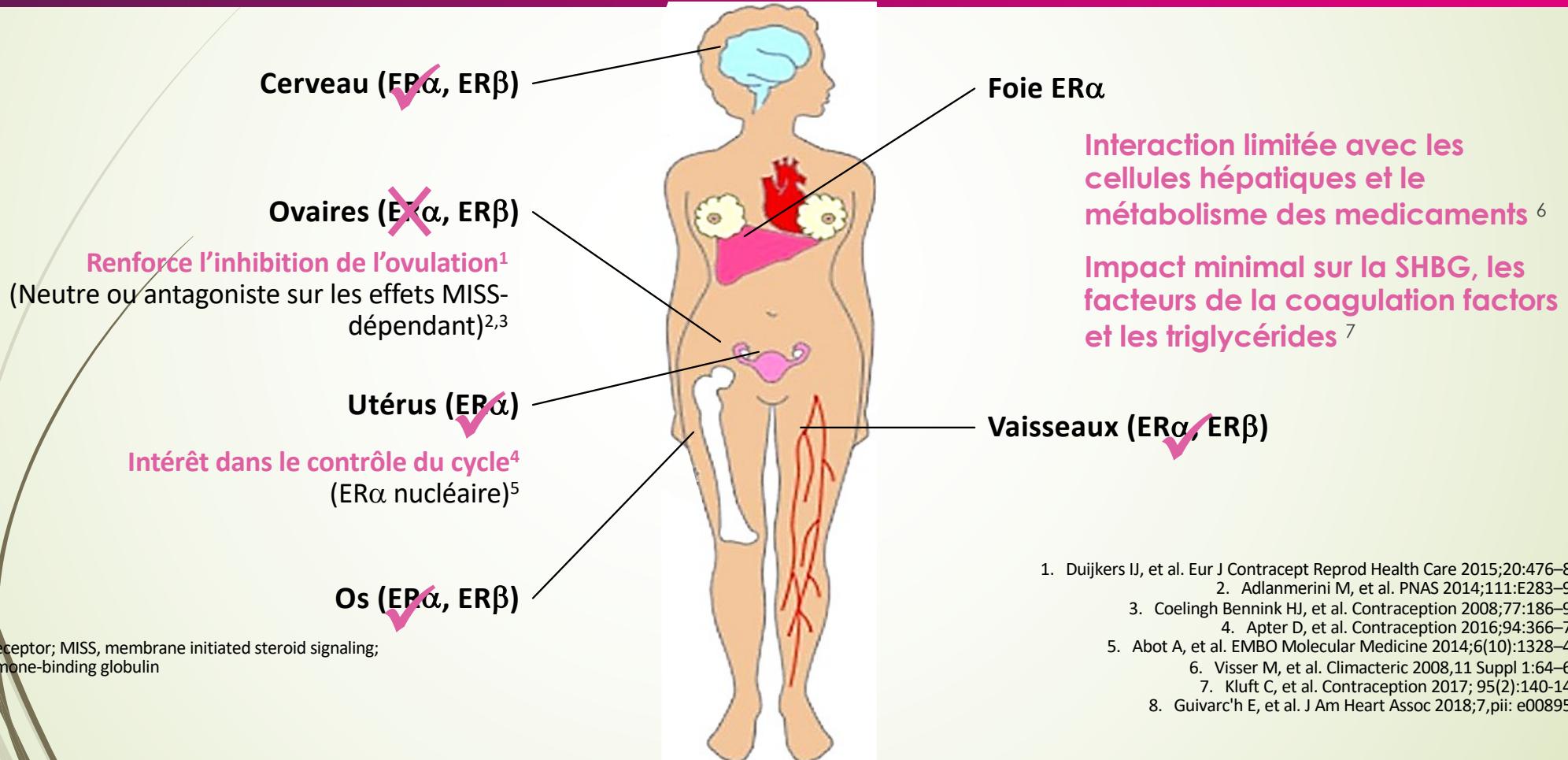




E4 activates the nuclear ER α but inhibits the membrane ER α pathway



Effets de l'estétrol



L' E4 a un métabolisme unique

- ▶ E4 n'a pas de métabolites actifs¹
Il est métabolisé dans le foie sous forme d'un dérivé inactif sulfaté et/ou glucurononoconjugué
- ▶ E4 entraîne un faible risque d'interactions avec d'autres médicaments²
car il n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 contrairement aux autres estrogènes
- ▶ Les métabolites de l' E4 ne sont pas cancérogènes¹
- ▶ Ne se lie pas à la SHBG



DRSPi

- ▶ Progestatifs dérivé de la progestérone proche de la spironolactone
- ▶ Effet progestatif anti minéralocorticoïde et anti androgène
- ▶ Son absence d'effet androgénique fait qu'il ne s'oppose pas à l'effet de l'EE² sur les protéines hépatiques et la SHBG Ceci a été retenu pour expliquer le risque de TEV sous EE²/DRSPi plus élevé que EE²/LNG
- ▶ L'absence d'effet de E4 sur la coagulation permet d'utiliser la DRSPi sans inquiétude

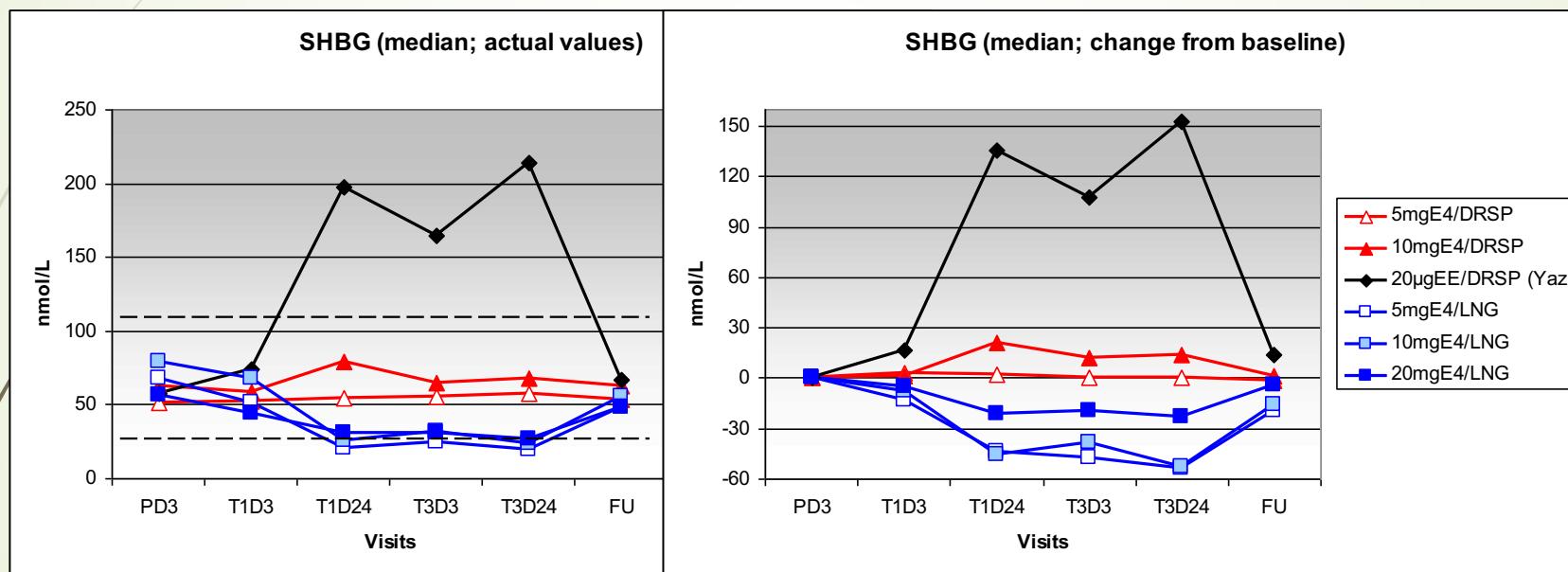
E4 permet d'utiliser la DRSPi sans augmenter le risque thrombogène

Drospirenone 3 mg + Estétrol 15 mg 24/4

- ▶ Indication : contraception orale
- ▶ Schéma monophasique 24/4
- ▶ 24 cp roses pelliculés actifs suivis de 4 cp placebo blancs par cycle
- ▶ 15 mg estétrol (**E4**) monohydrate (équivalent à 14,2 mg d'estétrol **anhydre**) + 3mg de drospirénone

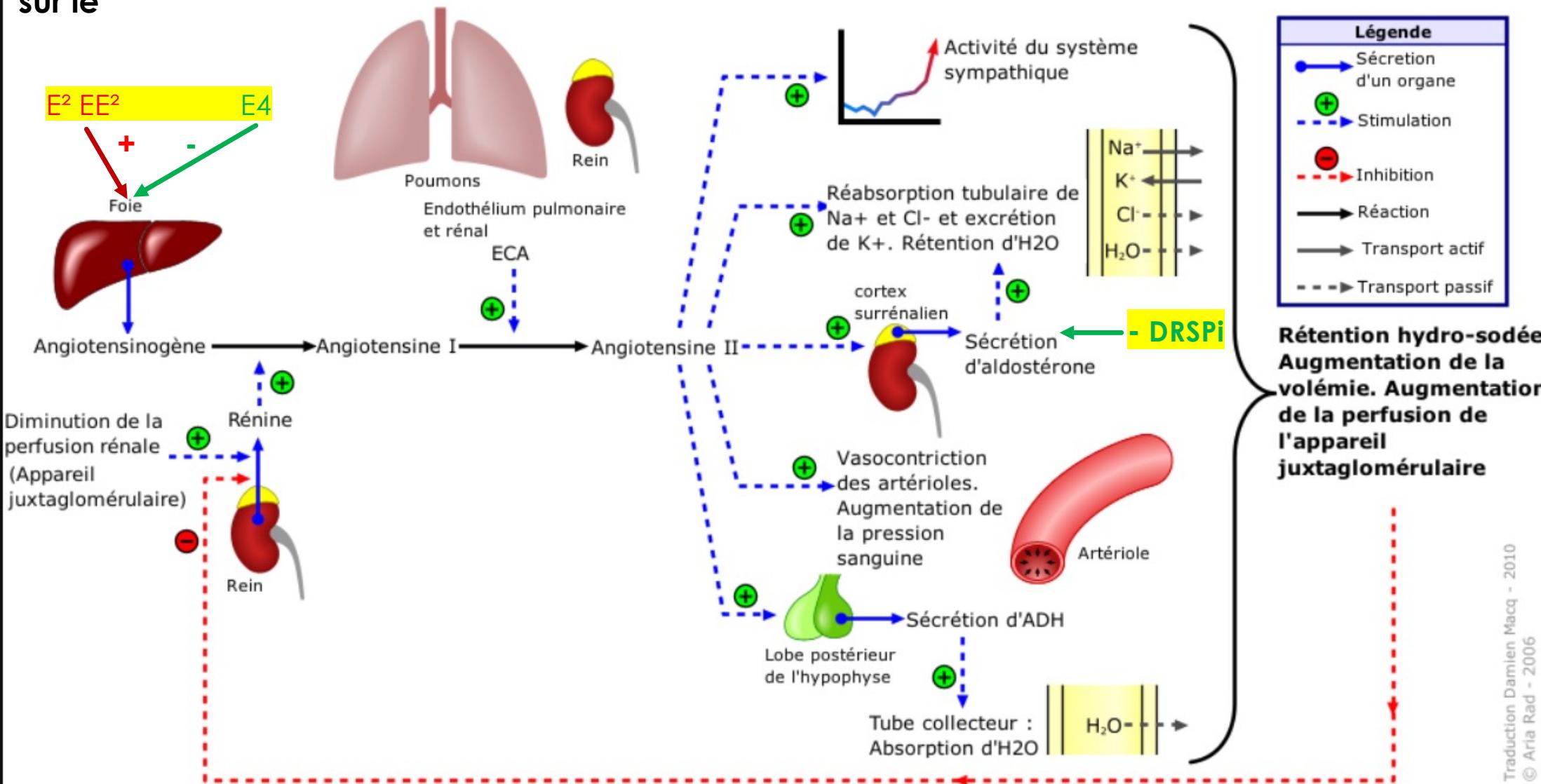
Sex Hormone Binding Globulin

Absolute changes

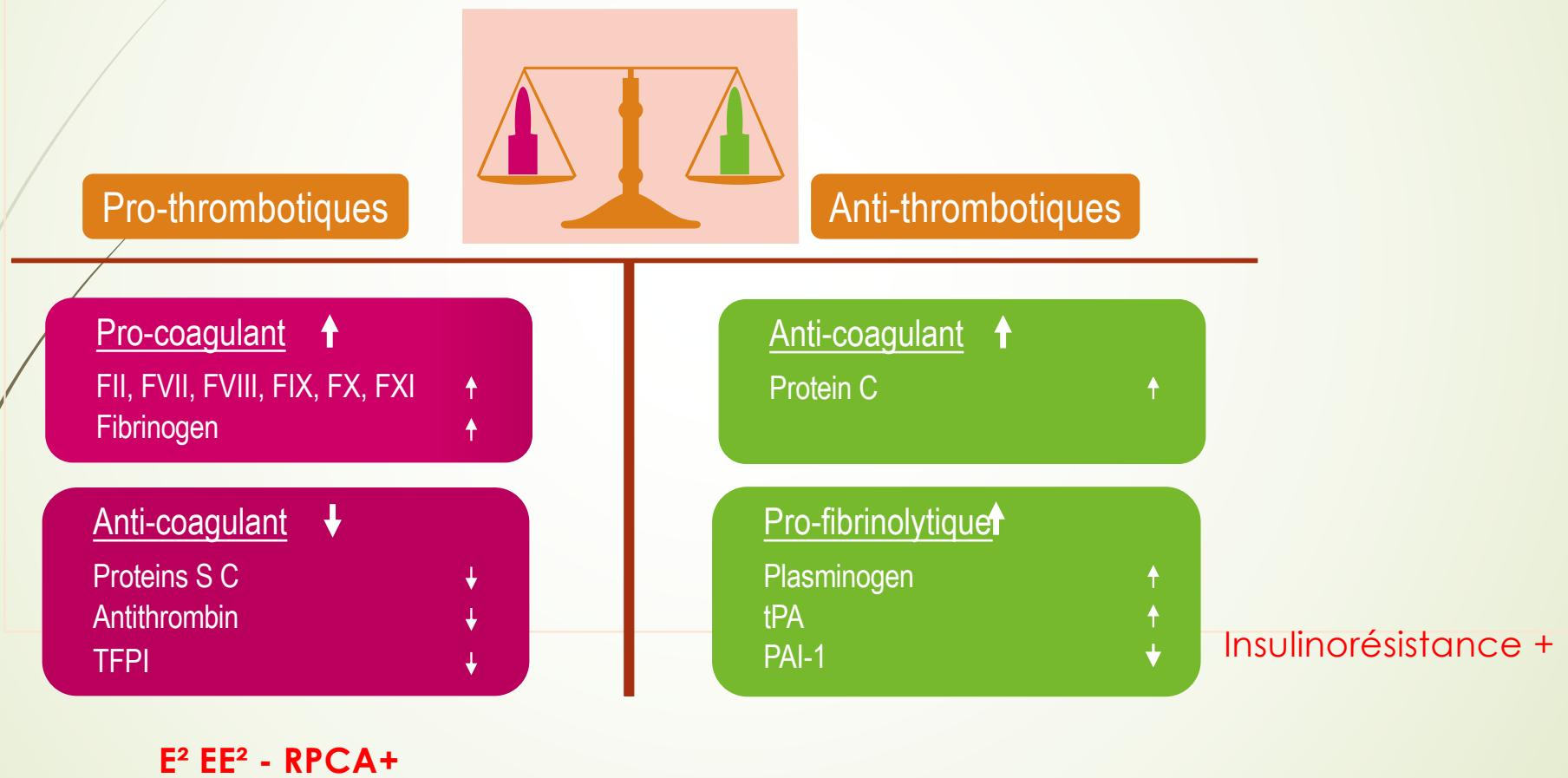


Reference range SHBG: 26 – 110 nmol/l

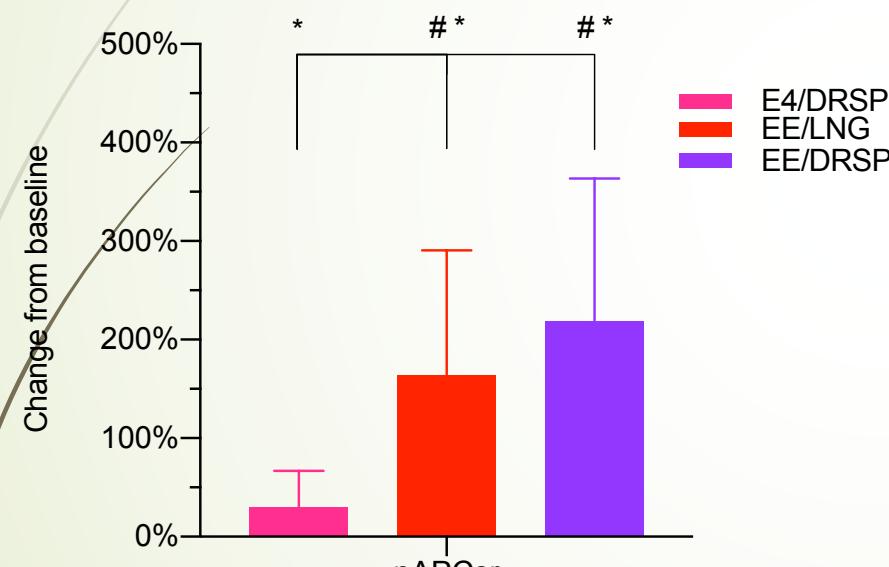
Effets sur le Système rénine-angiotensine-aldostérone



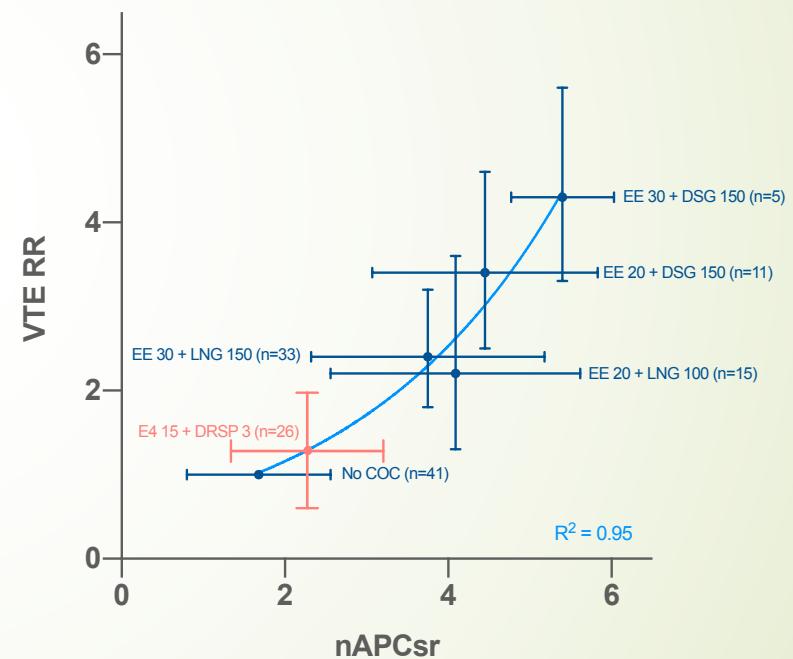
Hémostase et COCs



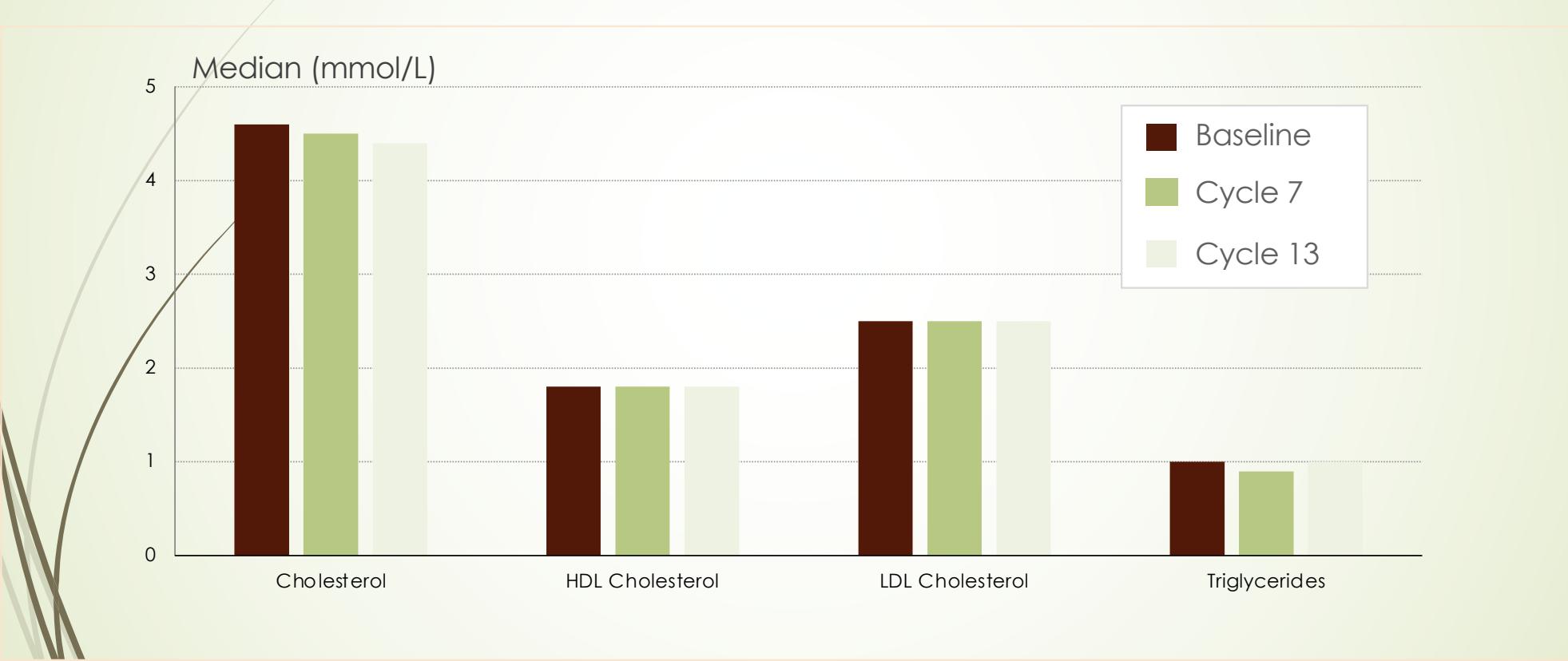
L'augmentation de la résistance à l'APC est statistiquement inférieure avec l'E4/DRSP (+30%) versus EE/LNG (+165%), et EE/DRSP (+219%) idem vs EE2/



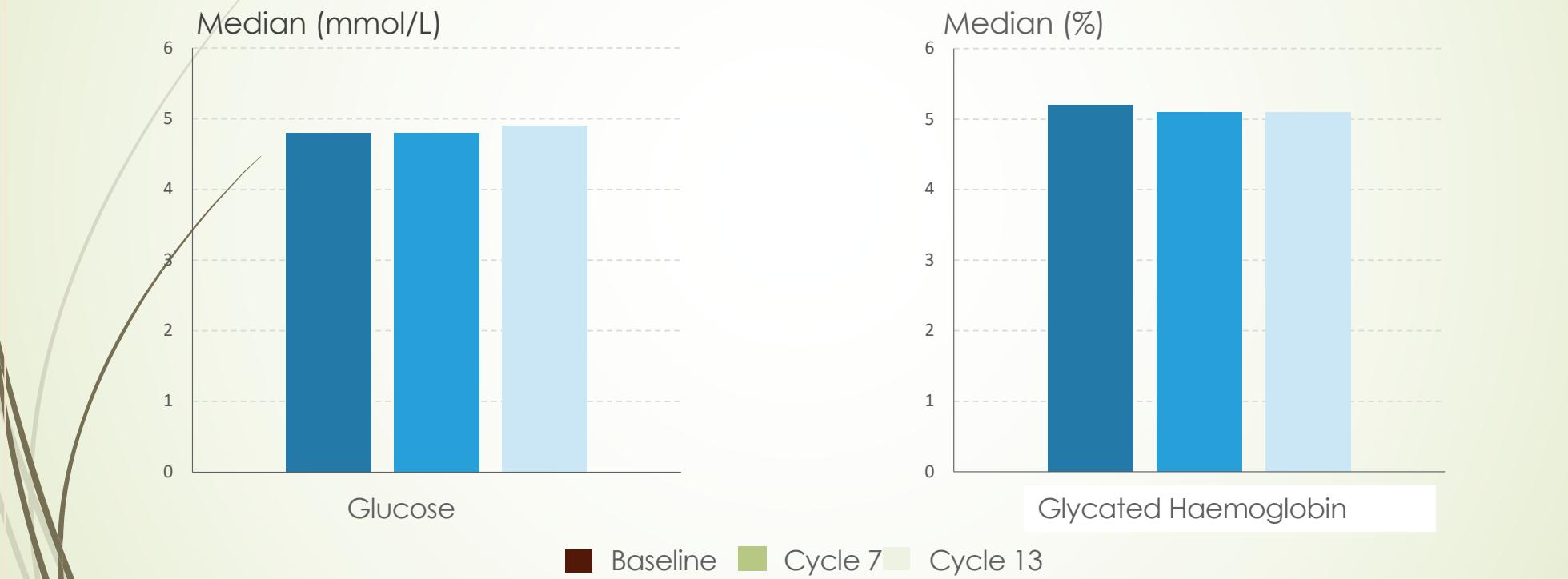
* different versus baseline, p < 0.05 | # different from treatment with 15 mg E4/ 3 mg DRSP, p<0.05



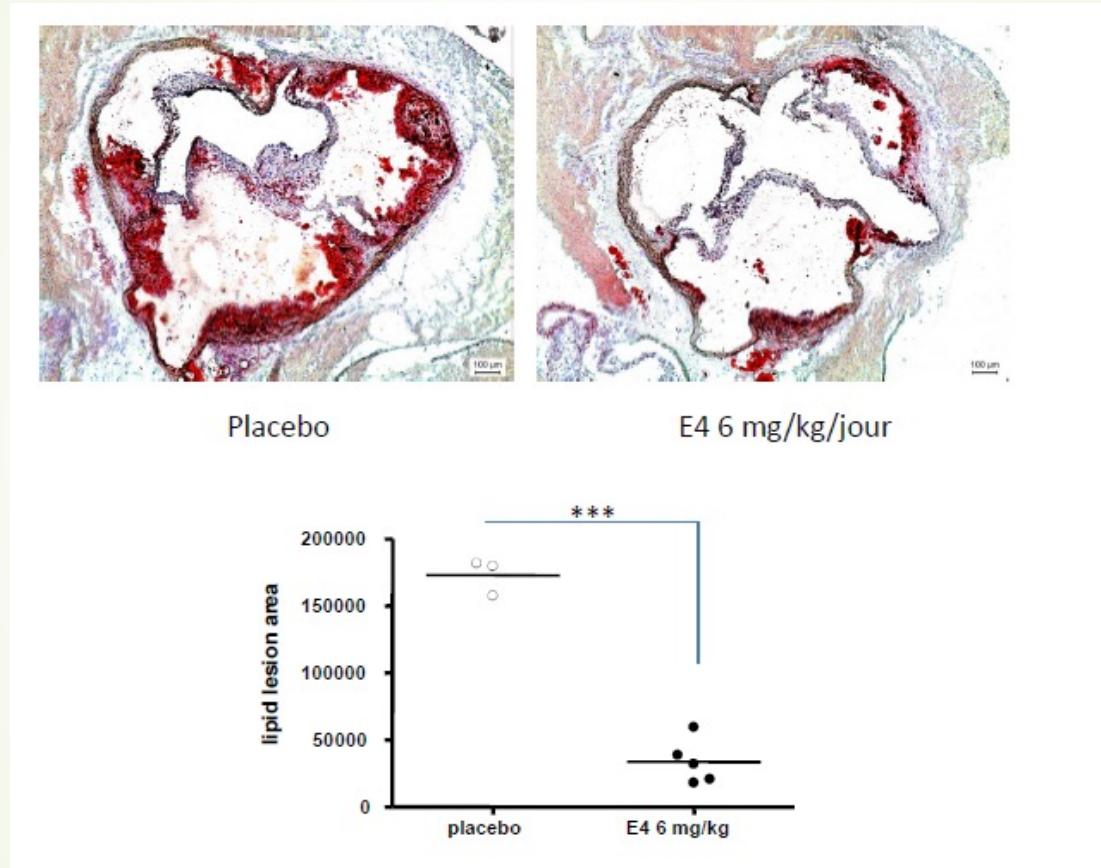
Neutralité sur le métabolisme lipidique



Impact neutre sur le métabolisme/ la tolérance glucidique

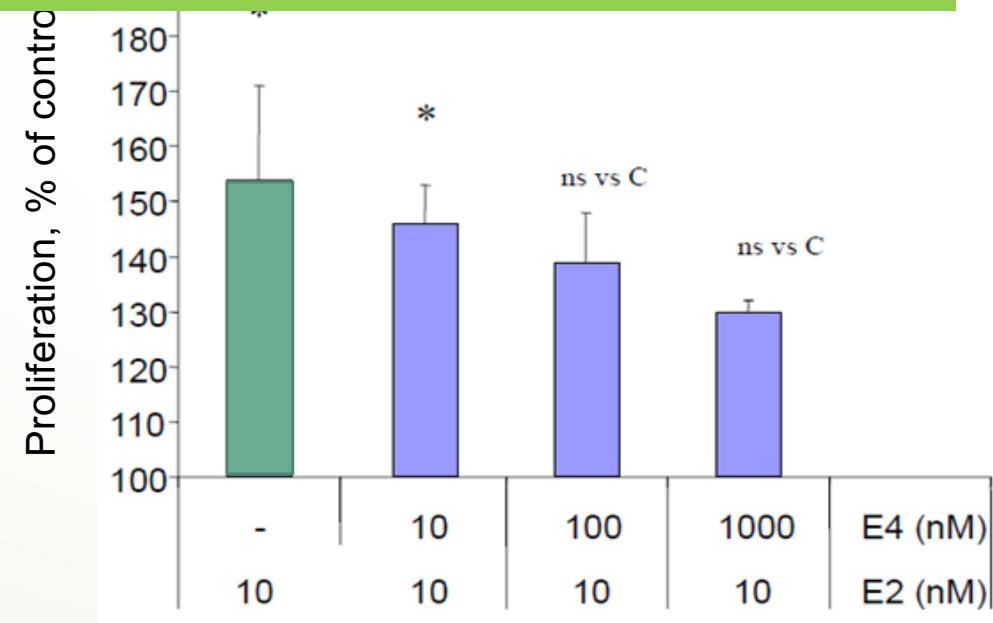
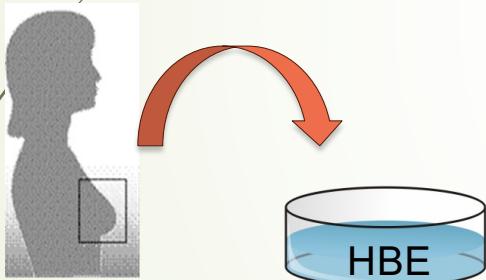


E4 inhibits atheroma formation



Impact of E2+E4 on human mammary cells

In vitro, E4 antagonizes E2 effect



E4/DRSP – Programme de développement de la phase 3

deux études multicentriques, ouvert, 13 cycles

Etude d'efficacité contraceptive

EU / Russie

18–50 ans	n = 1,577
18–35 ans	n = 1,373

US /

16–50 ans	n = 2,148
16–35 ans	n = 1,939



Pearl Index (18–35ans) – EU/RUSSIE

5 grossesses sous traitement¹
Pour 14.759 cycles à risque

2 échecs
d'utilisation

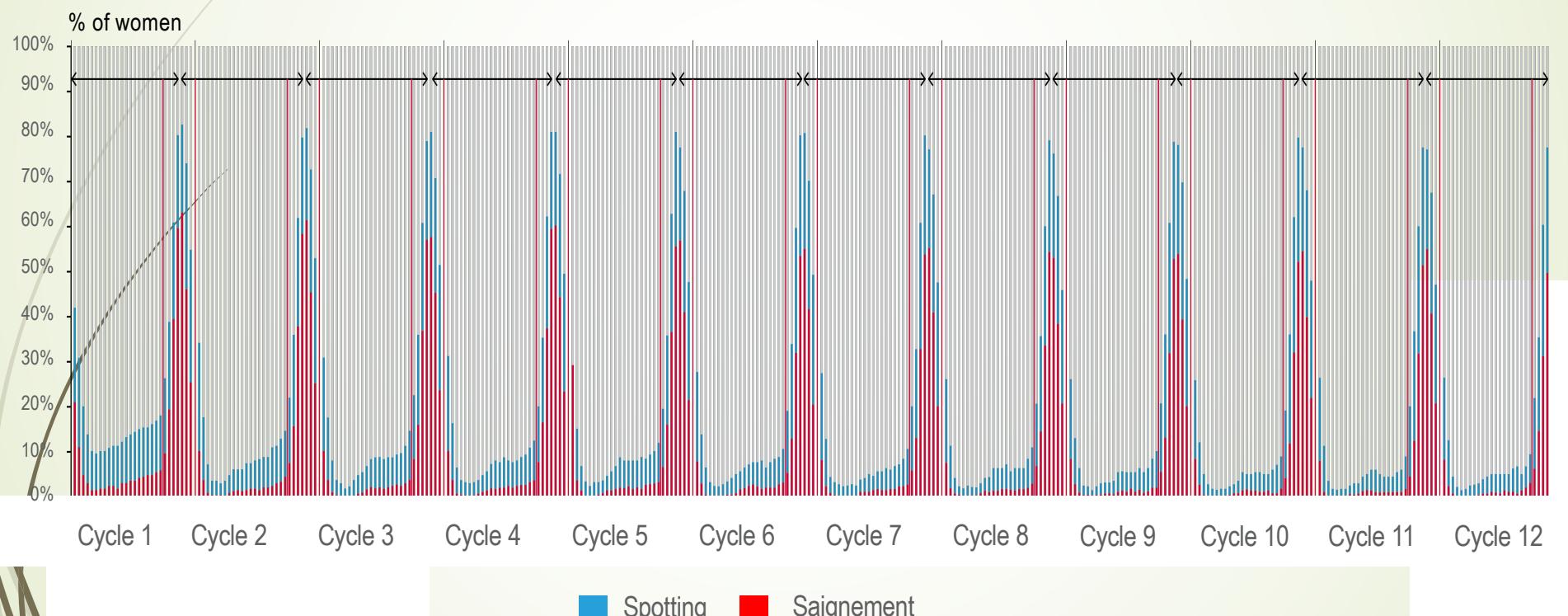
3
Échecs liés à la
méthode

Pearl Index¹
0,44
(95% CI: 0.14, 1.03)

Pearl Index lié à un échec de la
méthode¹
0,26
(95% CI: 0.05, 0.77)

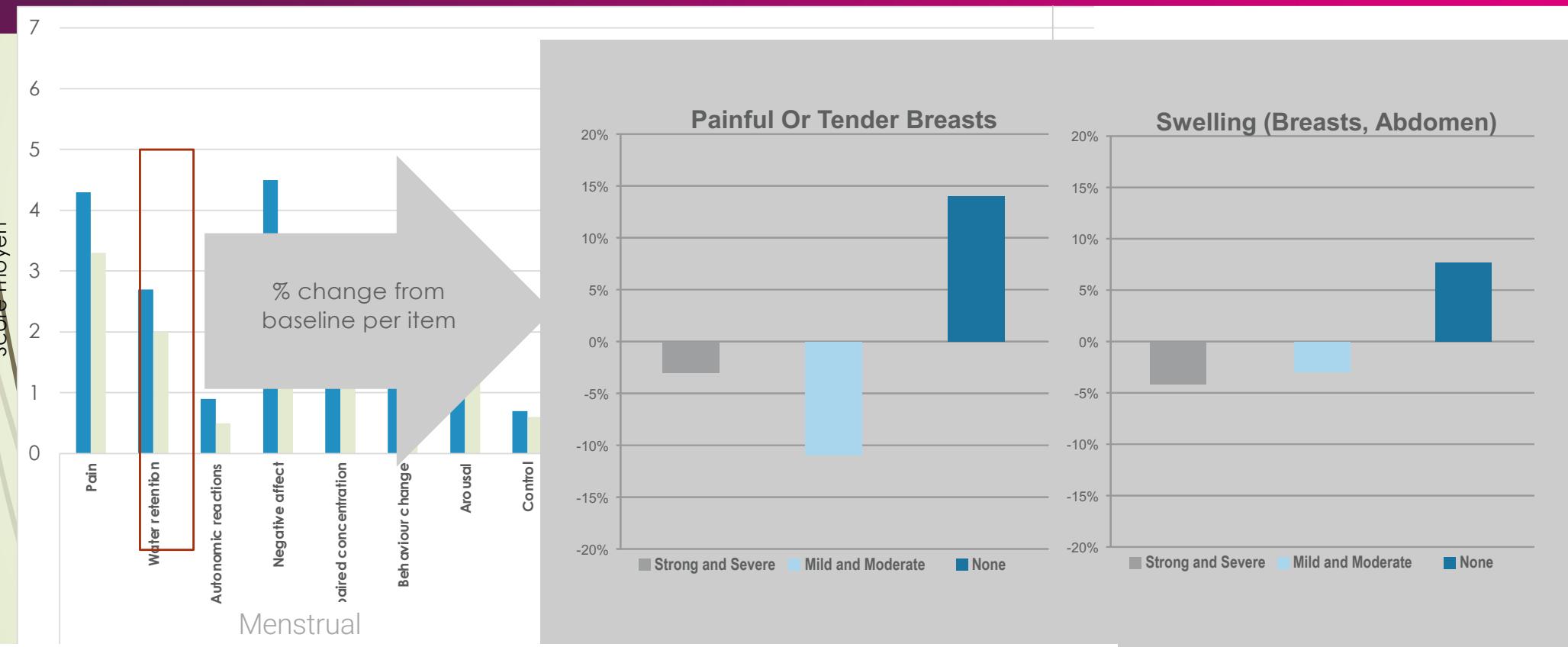
1(définition EMA, pas d'autres méthodes contraceptives utilisées)

Profil de saignements EU/RUSSIE



Trial C301 EU/RUS | Data on file Mithra Pharmaceuticals; EudraCT 2015-003150-40

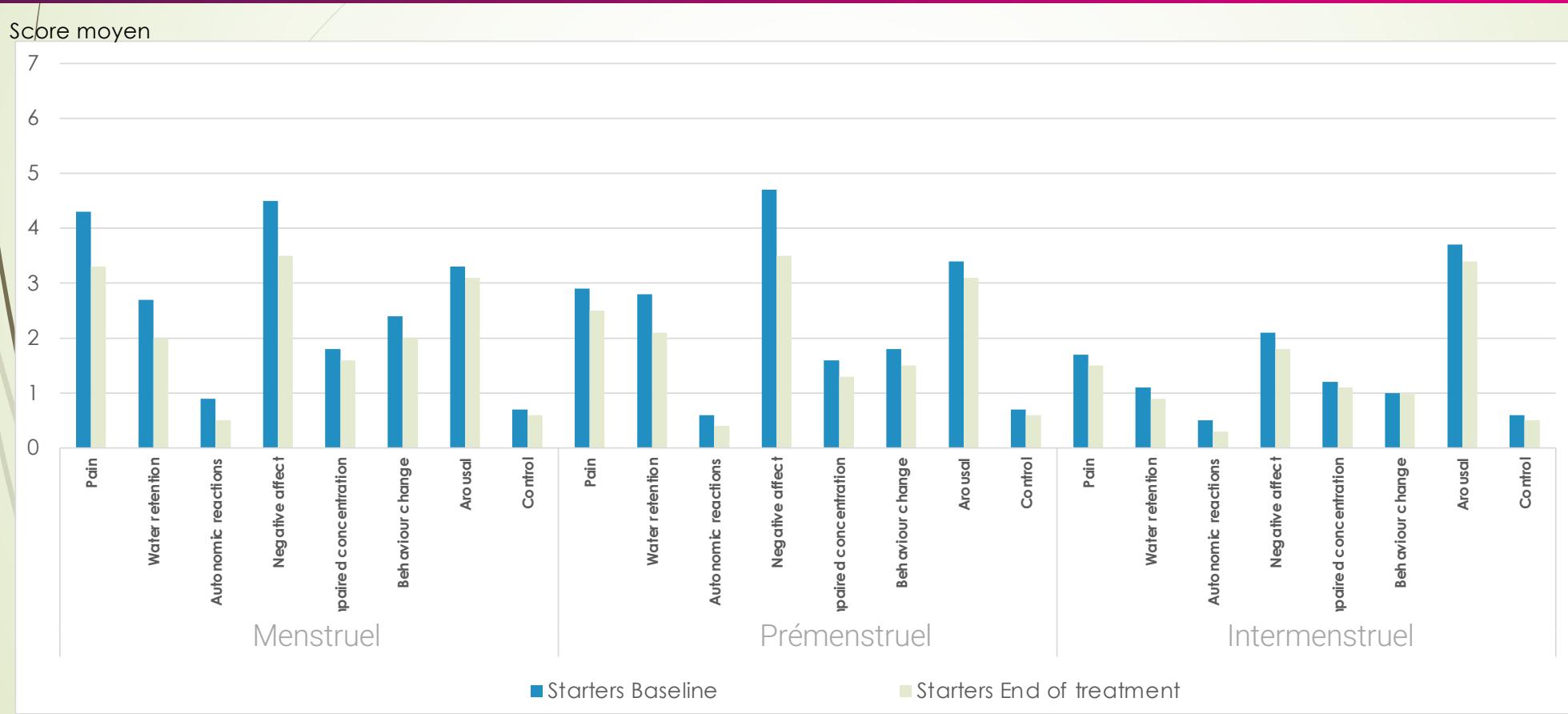
Amélioration de la sensibilité et de la tension mammaire



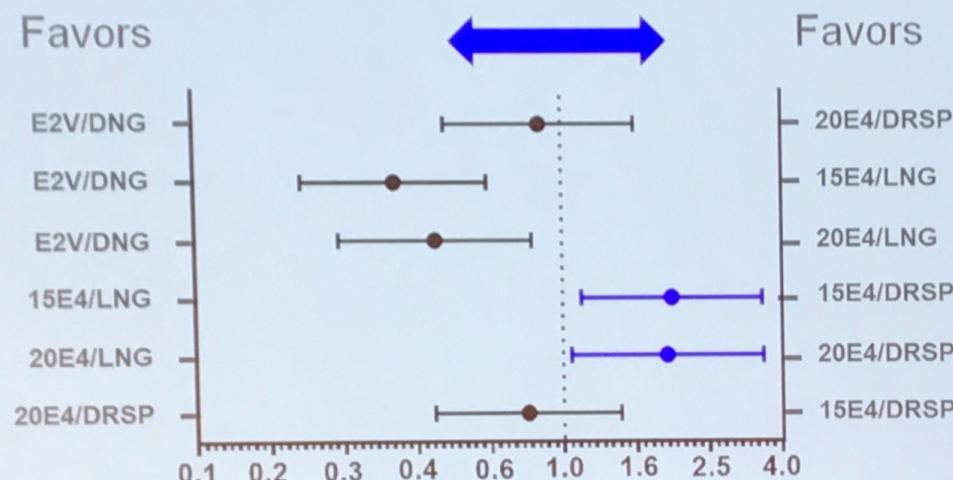
Baseline N=539, End of Treatment N=529

Data on file Mithra Pharmaceuticals; EudraCT 2015-003150-40

Amélioration des domaines du Mental Distress Questionnaire chez les nouvelles utilisatrices



'Well-being' of women using E4/DRSP was high Phase 2 trial N=369



Domains General feeling, Mood, Sexual life, Premenstrual complaints and Overall effect; combined recordings at Cycles 1, 2, 3, 4, and 6
Values lower than 1 are indicative of a worse well-being outcome, and values larger than 1 are indicative of a better well-being outcome

Apter D et al. Eur J Cont & Reprod Health Care 2017

L'E4 a un impact neutre sur l'environnement (poissons, algues, crustacés, sédiments, zooplancton,eaux..)



- ▶ 2,5% seulement de l'E4 ingéré est libéré dans l'urine sous forme d'E4 biologiquement actif.
- ▶ Des doses jusqu'à 32.000 ng / L n'entraînent pas d'effets sur le poisson Medaka.
- ▶ Des doses jusque 100×10^6 ng/L d'E4 n'affectent pas les algues
- ▶ Des doses jusque $11,5 \times 10^6$ ng/ n'affectent pas les crustacés
- ▶ contrairement à l'EE, l' E4 ne s'accumule ni dans les organismes vivants, ni dans les eaux de surface ou souterraines ni dans les sédiments.

L'E4 combiné à la drospirénone

- ✓ Longue demi-vie associée à une efficacité contraceptive élevée dans un régime monophasique 24/4
- ✓ Profil de saignements favorable
- ✓ Profil d'hémostase favorable
- ✓ Impact mammaire limité
- ✓ Interaction réduite avec d'autres médicaments
- ✓ Impact minimal sur les lipides, en particulier sur les triglycérides
- ✓ Activités anti-androgénique &anti-minéralocorticoïde de la drospirénone