



## Contraception hormonale : attentes et enjeux des utilisatrices et des prescripteurs

- ▶ Symposium Gedeon Richter Nice  
22/6/2023
- ▶ Dr Christian Jamin
- ▶ Paris



## Liens d'intérêt

Besins

CCD

Exeltis

Gedeon Richter



# Attentes

- La morale et la société
- L'efficacité : théorique et dans la vraie vie
- L'inocuité
- La qualité de vie

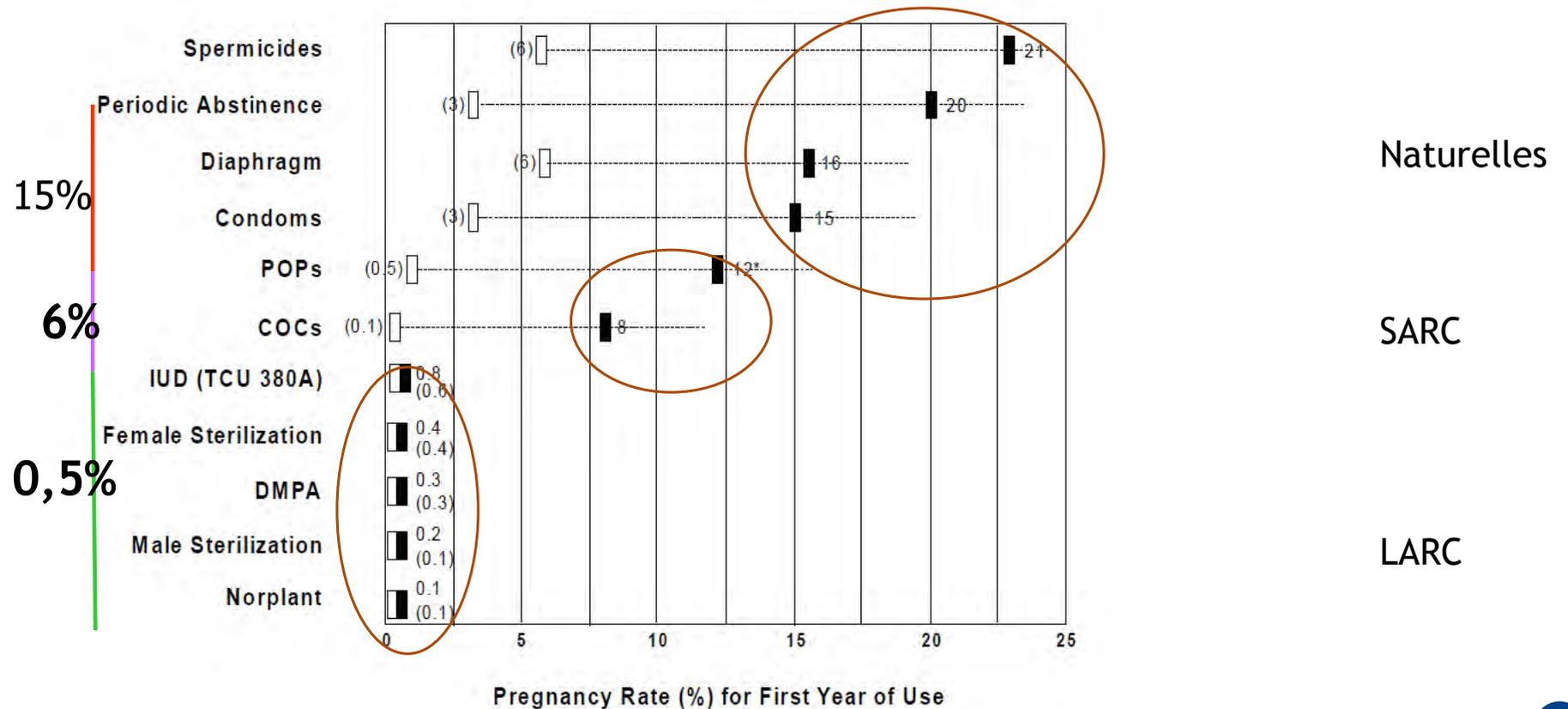


## L'efficacité : théorique et dans la vraie vie



# Efficacités des méthodes contraceptives théoriques vs vraie vie (typique)

Taux de grossesse (%) des méthodes contraceptives par an



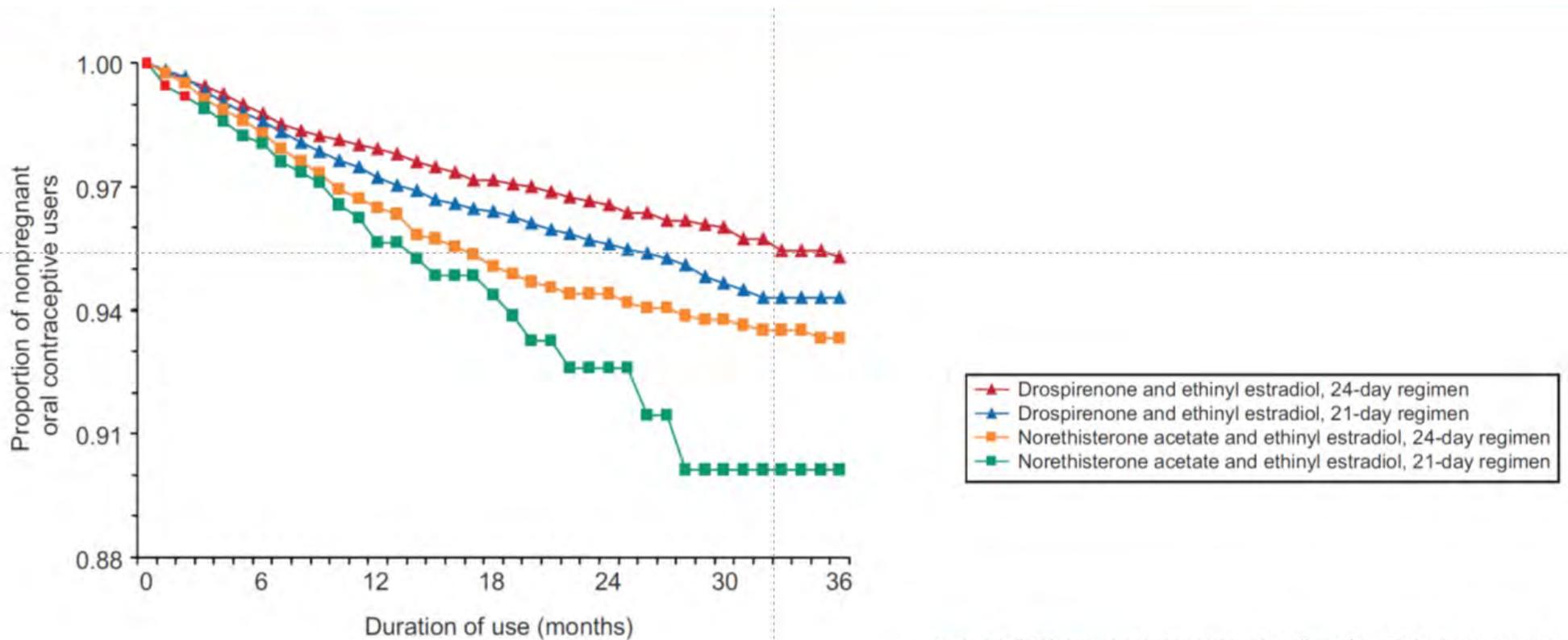
Recommendations for adapting selected practices in contraceptive use



## Facteurs influençant l'efficacité typique

- ❖ **Intrinsèques** *Dinger Obstet Gynecol 2011;117:33-40*
    - Demi-vie du progestatif (tolérance à l'oubli)
    - 4 jours d'arrêt (oublis de reprise)
  - ❖ **Extrinsèques**  
Age et fertilité de la femme
  - ❖ **Observance** : oublis la première semaine ou de reprise  
Placébos pendant l'arrêt
- Persistance+++** cf *Jamin J Gynecol Obstet Biol Reproduc 2015*

# Efficacité optimisée du schéma 24/4 avec un progestatif à longue durée d'action



Dinger J et al, Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol.* 2011. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820095a2.



## Efficacité de la pilule estétrol / drospirénone (E4/DRSP)

Nombre de pilules oubliées/cycle	Nombre de grossesses/ nombre de cycles concernés	Taux de grossesse	Efficacité contraceptive
0	22/25 613	0,09%	99,91%
1	1/405	0,25%	99,75%
2	1/121	0,83%	99,17%
>2	5/314	1,59%	98,41%

D'après Creinin M. et al. Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates. *Obstet Gynecol.* 2023 May 1;141(5):989-994. doi: 10.1097/AOG.0000000000005155



# Efficacité de la pilule estétrol / drospirénone (E4/DRSP)

Schéma 24/4

&

$T_{1/2}$  E4 et  
DRSP > 24h

Pourquoi cette  
fenêtre de sécurité  
contraceptive?

24h de  
tolérance  
d'oubli



# Place des troubles de la persistance contraceptive

## Contexte :

Enquête sur Internet auprès de 3 375 femmes françaises âgées de 16 à 45 ans, représentatives de la population française

Population-cible de 2415 femmes fertiles ayant eu des rapports hétérosexuels dans les 12 derniers mois

Population à risque de 760 femmes ayant eu des rapports sexuels non ou mal protégés dans les 12 derniers mois soit 31,5 % de la population-cible

## Résultats :

Arrêt temporaire de la contraception (mauvaise persistance)

Chez 745 femmes, soit 30 % de la population-cible

Pendant 2 mois en moyenne

Près de 60 % d'entre elles (n=447) ont été à risque de grossesse non désirée soit 18,5 % de cette population-cible

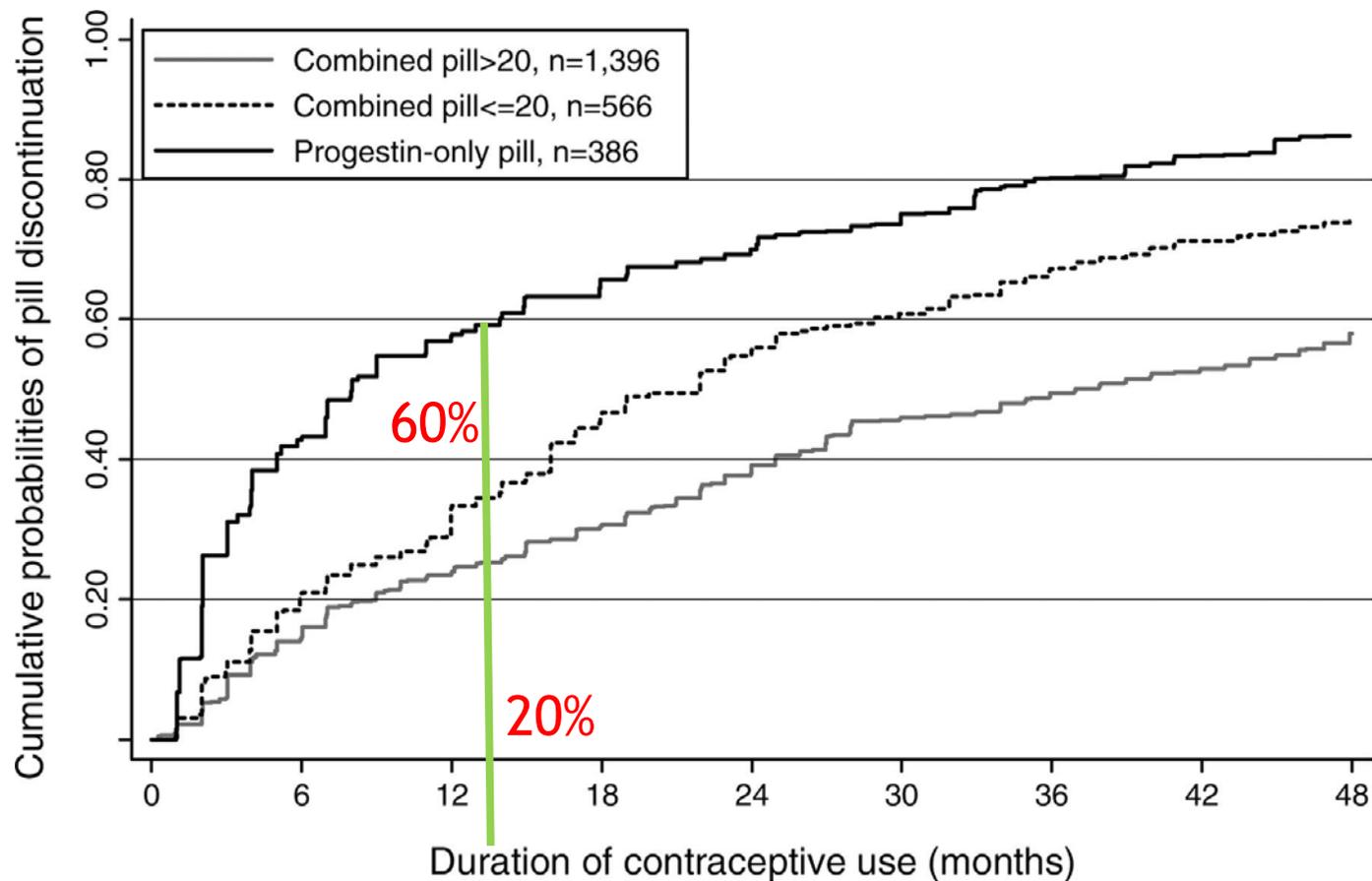
Cette mauvaise persistance représente 59 % des situations à risque de grossesse non désirée de la population-cible



## Comment améliorer l'adhésion? (observance + persistance)

- ❖ Bon contrôle des saignements (première cause des arrêts)
- ❖ Bon contrôle du cycle
- ❖ BNC
- ❖ Prix
- ❖ Information

# Probability of contraceptive discontinuation by pill composition (Kaplan-Meier estimates)

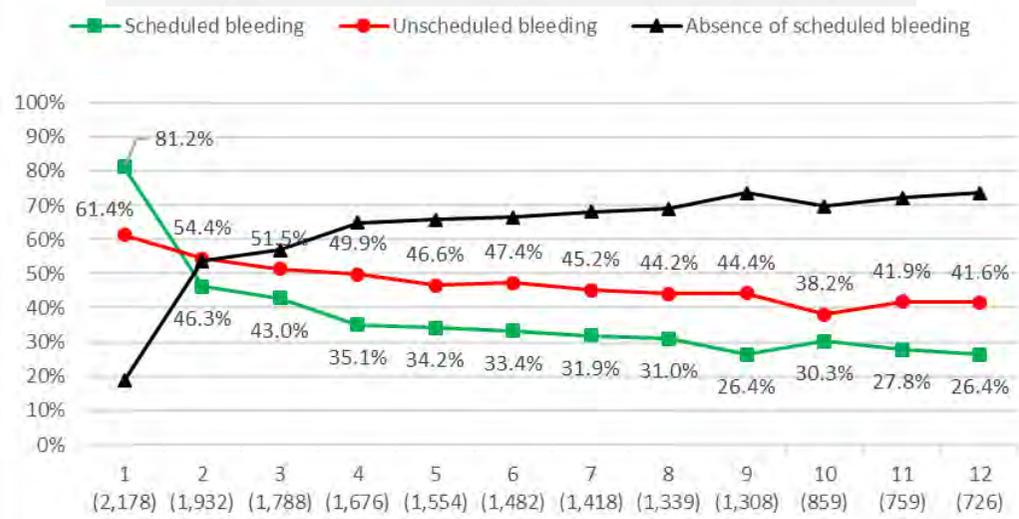




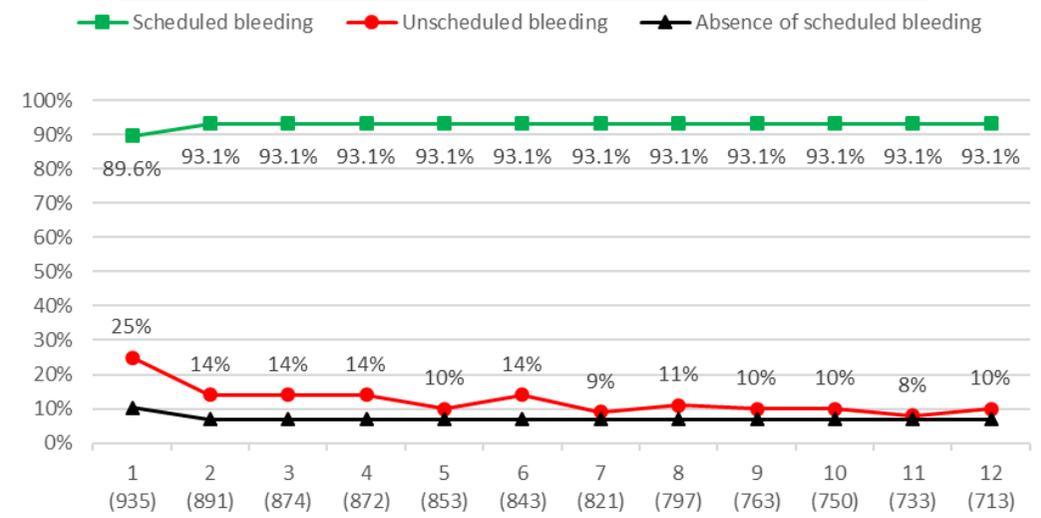
# Meilleur contrôle du cycle avec E+P versus P seuls

Aucune étude contrôlée randomisée entre POP et COC

### DRSP only pooled data (24/4 regimen)

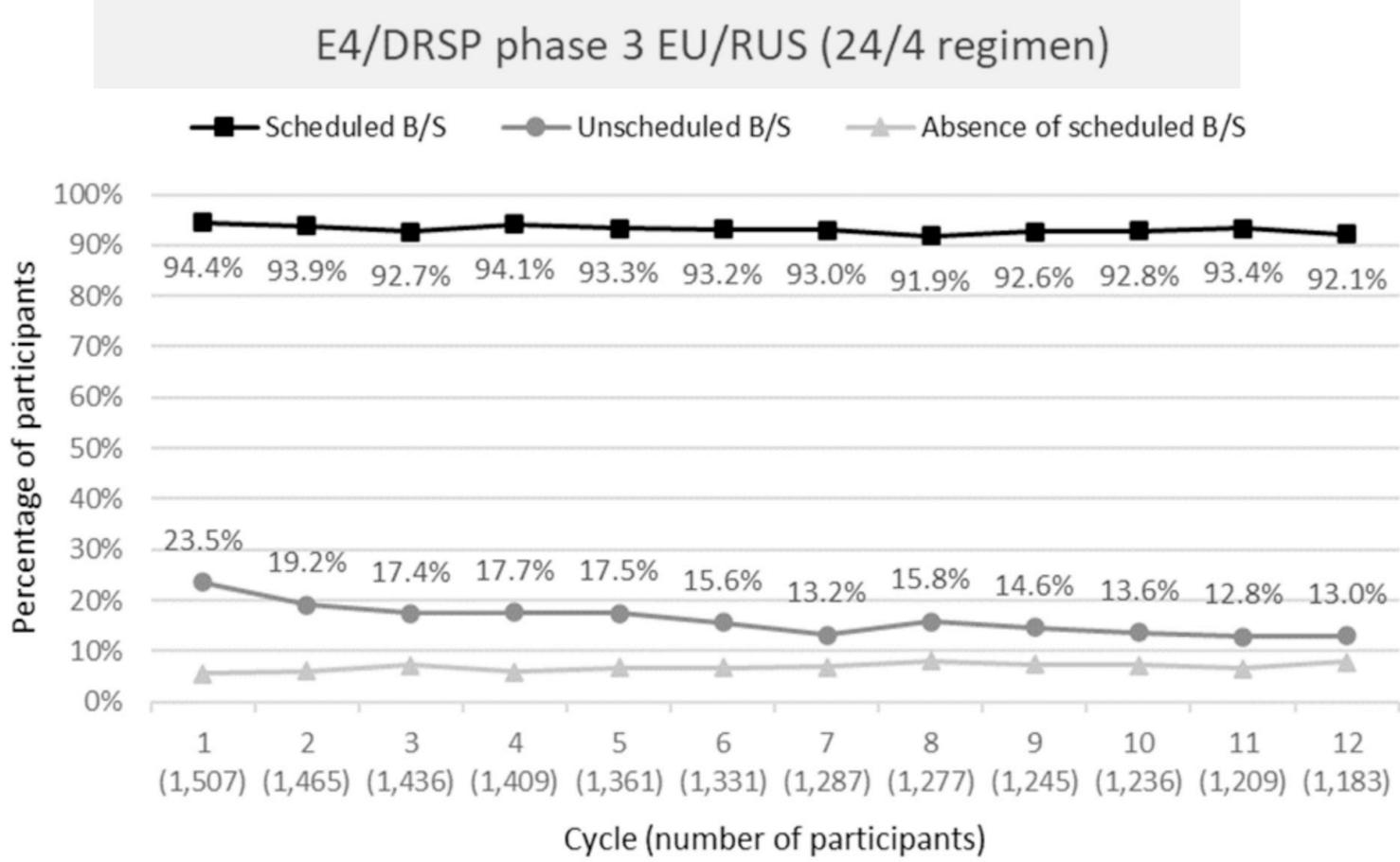


### EE 20µg/DRSP (24/4 regimen)



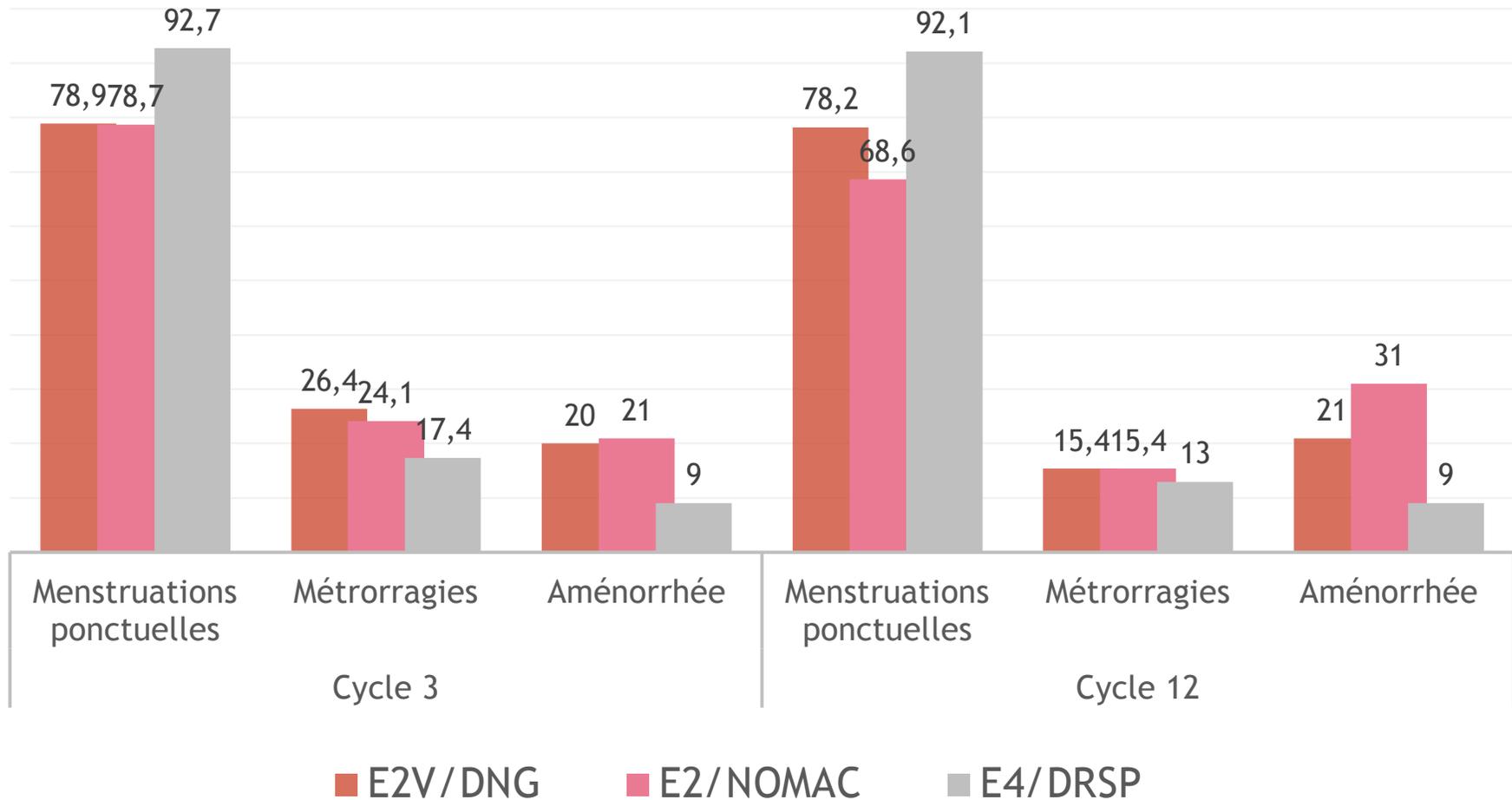


# E4/DRSP : contrôle du cycle





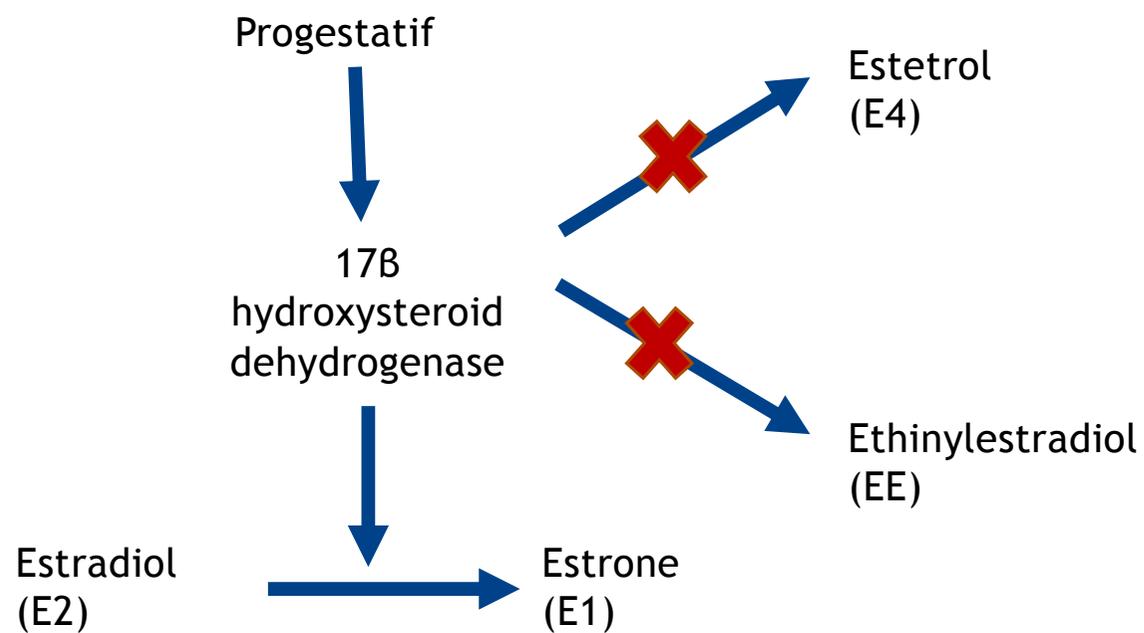
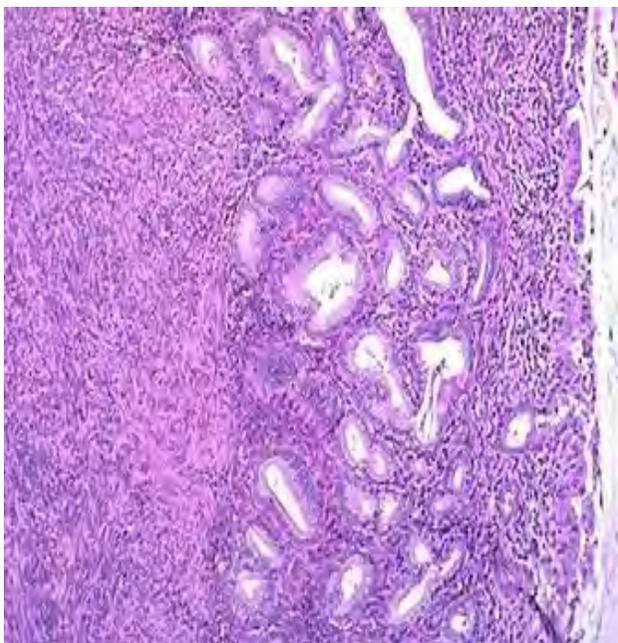
# Contrôle du cycle des CEP avec estrogènes bio-identiques



Adapté de Archer 2022 Journal of Clinical Medicine



# E4 vs E2





## Risques

- TEV
- Artériels
- cancers



## Cancers



# Contraceptifs hormonaux combinés et maladies carcinologiques

Maladies carcinologiques	Niveau de bénéfice
Cancer du sein	Discrète augmentation du risque (RR : 1,2 à 1,6 selon les études) Disparition après 10 ans d'arrêt
Cancer de l'ovaire	Diminution du risque de 30 % à 50 %, qui persiste jusqu'à 30 ans après l'arrêt
Cancer de l'endomètre	Diminution du risque de 30 % à 50 %, qui persiste jusqu'à 30 ans après l'arrêt
Cancer du col utérin	Discrète augmentation du risque : RR 1,5 à 3,3 si longues durées et infection par papillomavirus (HPV)
Cancer colorectal	Diminution du risque d'environ 20 %, qui persiste plus de 35 ans après l'arrêt

Plu-Bureau G, Raccach-Tebeka B. La balance bénéfices-risques des contraceptions hormonales estroprogestatives [The risk-benefit balance of estrogen-progestogen hormonal contraception]. *Med Sci (Paris)*. 2022 Jan;38(1):59-69. French. doi: 10.1051/medsci/2021238. Epub 2022 Jan 21



## Thyroïde

- ❖ Thyroïde : relation inverse entre durée de la CEP et cancer de la thyroïde  $RR=0,84(0,72-0,97)$  longue versus courte utilisation
- ❖ Baisse du risque  $0,96 (0,94-0,98)$  par année d'utilisation

Wu Hum Reprod 2015;30:2234-40



▶ Qualité de vie

SABRINA DEBUSQUAT  
**J'arrête la pilule**

## Le bien être

Libido  
Dépression  
Caractère

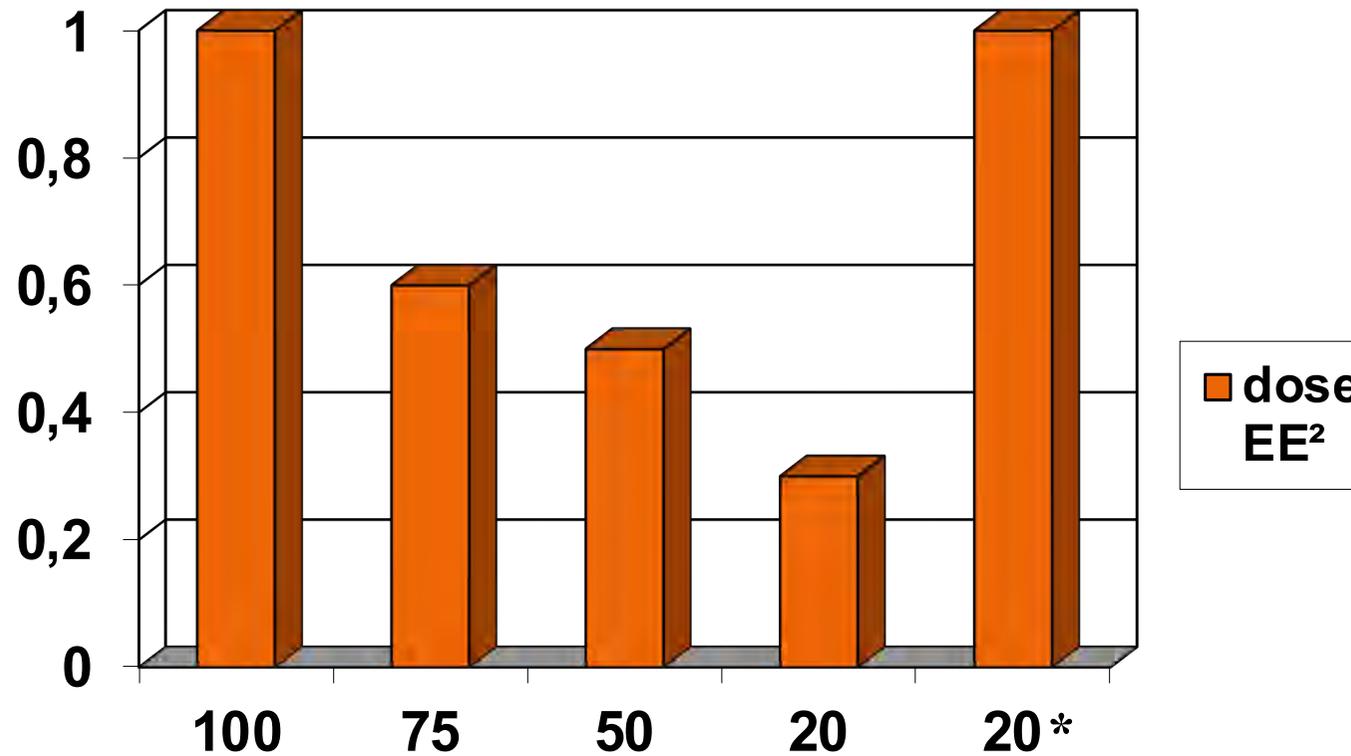
...

Le royaume du subjectif

Seules des études randomisées en double aveugle permettraient de répondre à la question



## RR de variation pondérale sous COP études versus placebo

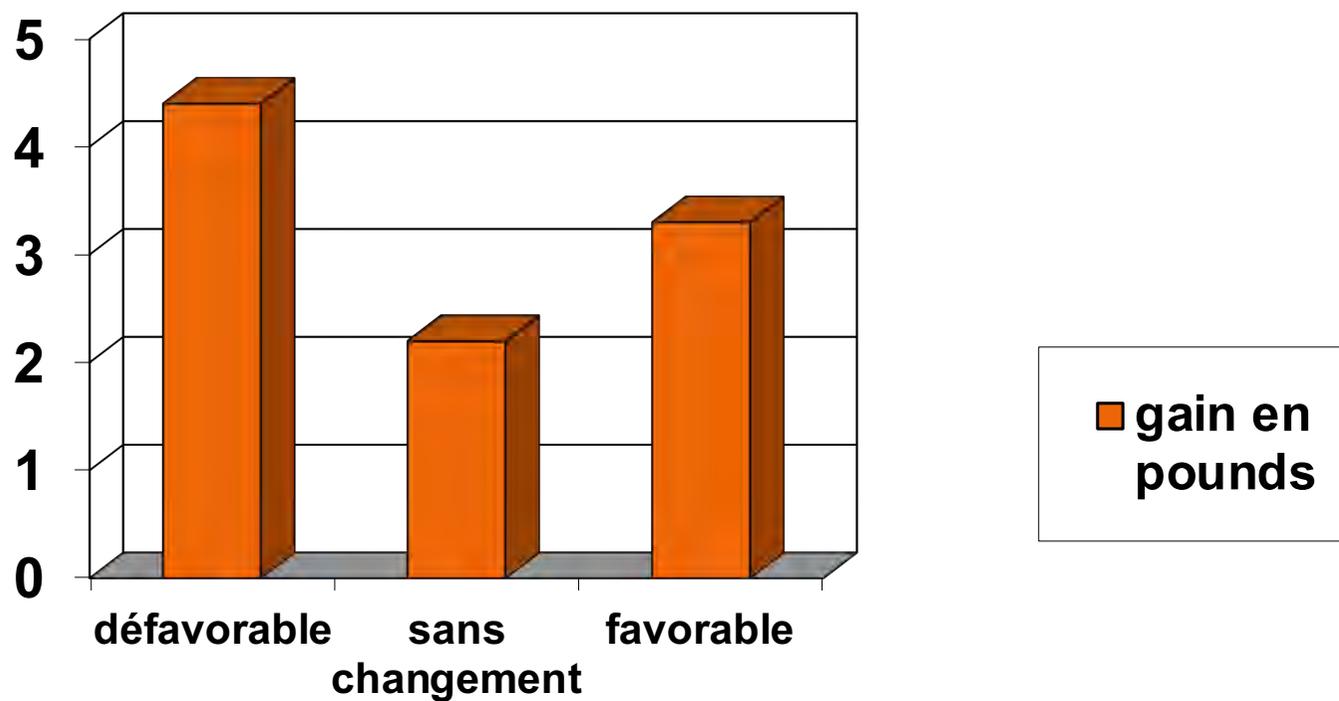


\* Critère primaire

Galo, Int J Gynecol Obstet, 2000; 70: 359-73

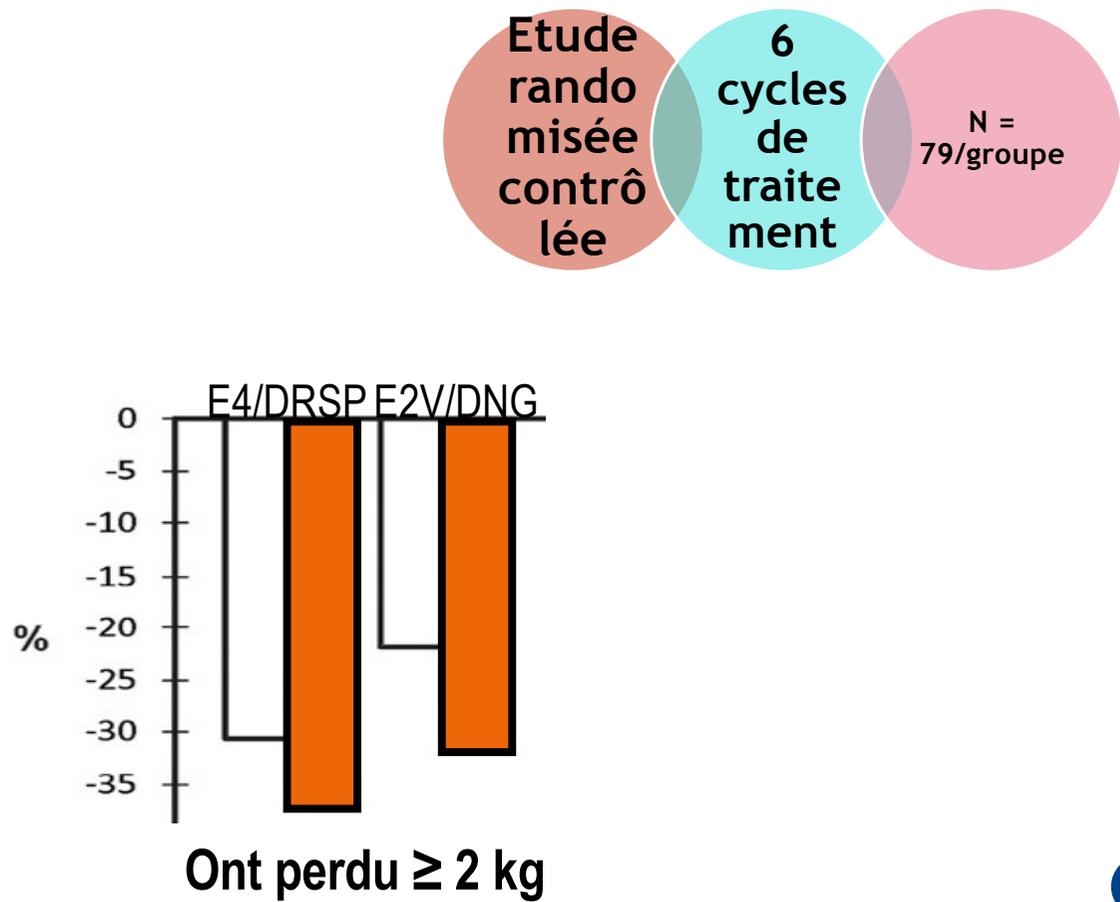
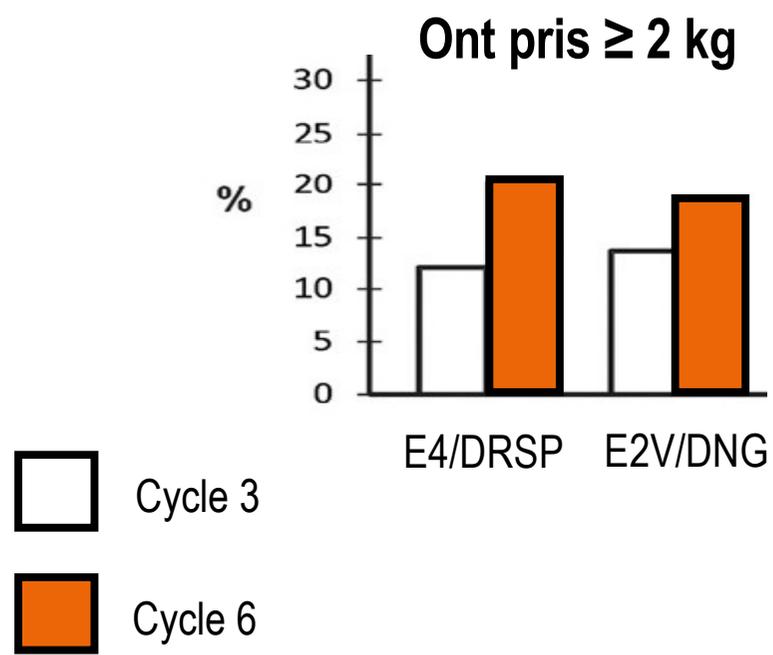


# Perception et réalité de la variation pondérale sous CO OP



*O'Connell, Contraception, 2005; 72: 323-7*

# E4/DRSP vs E2V/DNG : effet sur le poids

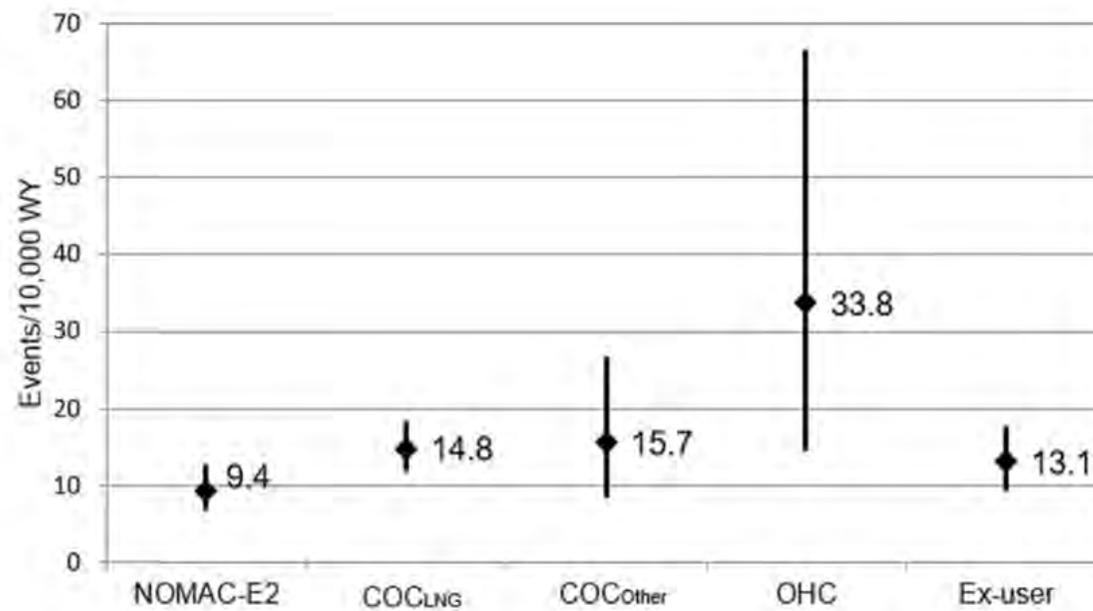




## Humeur & libido

- ❖ Les troubles de l'humeur et de la libido représentent une cause majeure d'arrêt de la contraception hormonale
- ❖ Les études observationnelles sont ininterprétables du fait des biais les entachant
- ❖ Les études de niveau 1 versus placebo sont rares, n'ont jamais ces critères d'évaluation en objectif premier. Nous ne disposons que d'études post-hoc Les résultats de ces études n=5 sont contradictoires
- ❖ Les études randomisées en double-aveugle comparent des produits entre eux

# Nouveau diagnostic ou aggravation d'un syndrome dépressif





## The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review

[Zlatko Pastor](#), [Katerina Holla](#), [Roman Chmel](#)

Affiliations

• PMID: 23320933

• DOI: [10.3109/13625187.2012.728643](https://doi.org/10.3109/13625187.2012.728643)

**Objectives:** To determine the relationship between the use of combined oral contraceptives (COCs) and sexual desire based on a systematic review of the literature.

**Methods:** MEDLINE Complete, Google Scholar and the Cochrane Library were searched for articles published between 1975 and 2011, reporting the effects of oral contraceptives on sexual desire. Reports fully meeting all the predefined criteria were analysed and included in a final reference list. In addition, a review of the reference list of selected articles was carried out.

**Results:** We evaluated 36 studies (1978-2011; 13,673 women). Of the COC users (n = 8,422), 85% reported an increase (n = 1,826) or no change (n = 5,358) in libido and 15% reported a decrease (n = 1,238). We found no significant difference in sexual desire in the case of COCs with 20-35 µg ethinylestradiol; libido decreased only with pills containing 15 µg ethinylestradiol.

**Conclusions:** The majority of COC users report no significant change in libido although in most studies a decline in plasma levels of free testosterone and an increase in those of sex hormone binding globulin were observed.



## Oral contraceptives and libido in women

### Abstract

Oral contraceptives (OCs) provide safe, effective, and reversible contraception and are widely used by women for fertility control. Little is known about the effects of OCs on sexual functioning.

This paper critically examines the published literature addressing the impact of OCs on sexual desire or libido. We reviewed 30 original research studies.

In the retrospective, uncontrolled studies ( $n = 17$ ), it was found that most women reported an increase in libido during OC use. In the uncontrolled, prospective studies ( $n = 4$ ), it was found that most women reported little change in libido during OC use.

In the prospective and cross-sectional controlled studies ( $n = 4$ ), women using OCs reported both increased and decreased libido compared to non-OC users.

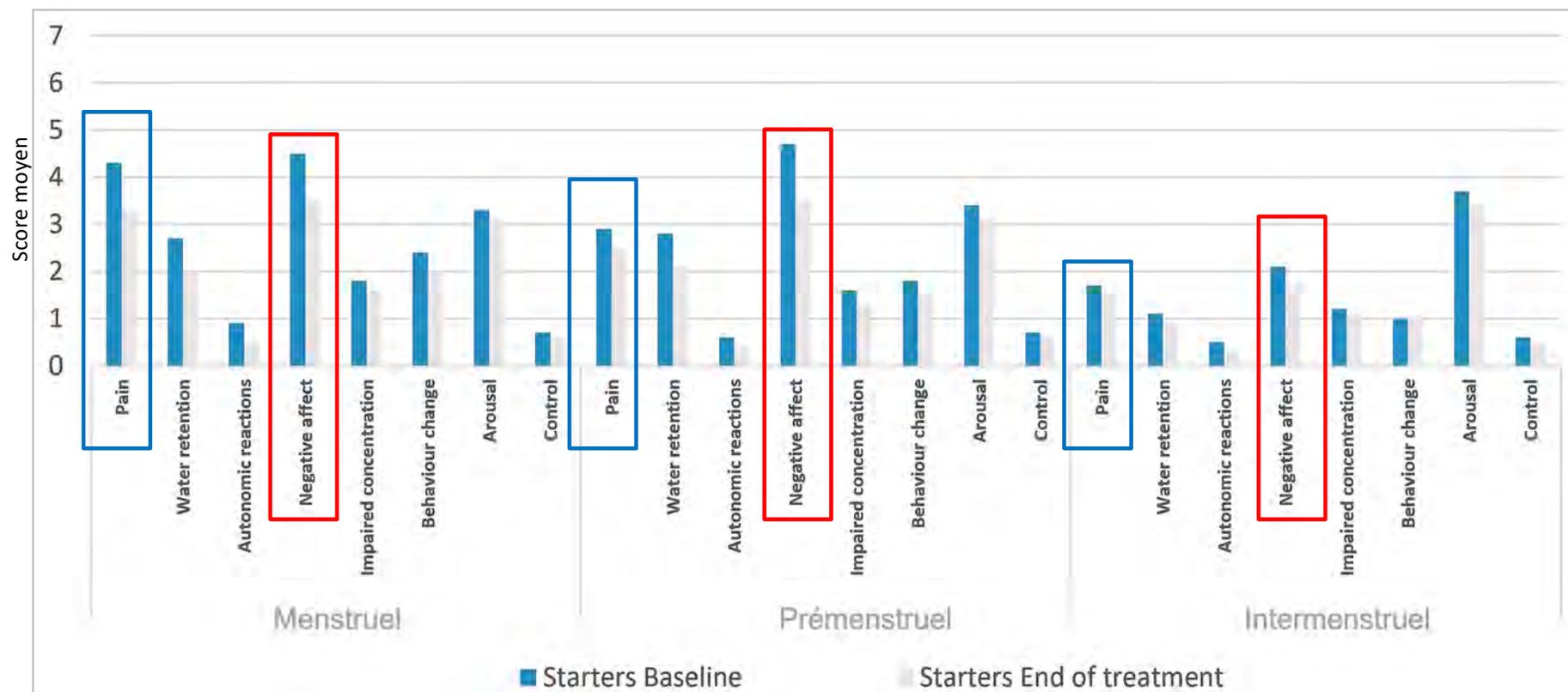
The findings from randomized, placebo-controlled studies ( $n = 5$ ) were mixed: In the most recent and well-conducted trial, a decrease in libido in OC users compared to placebo users was found.

Overall, women experience positive effects, negative effects, as well as no effect on libido during OC use.

Better-designed studies are needed to establish the independent, causal effects of OCs on libido.



# E4/DRSP : scores du MDQ (Mental Distress Questionnaire) chez les nouvelles utilisatrices

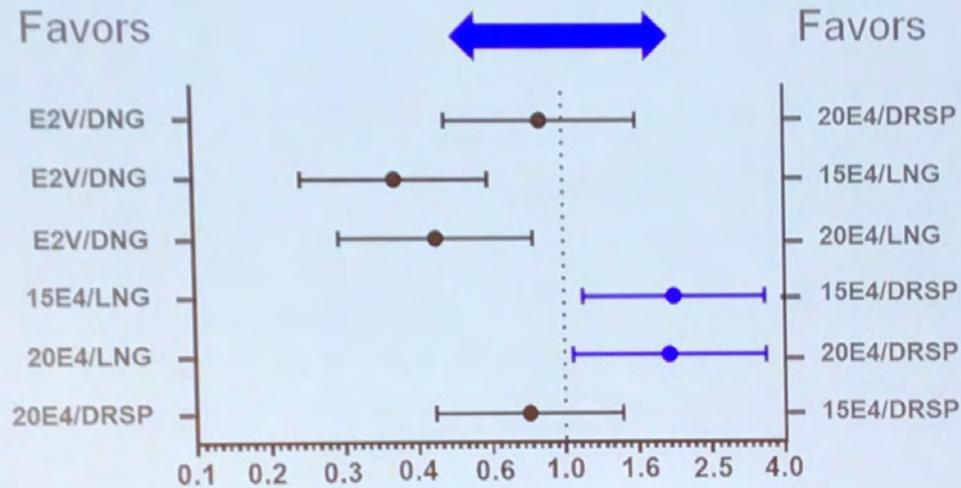


Baseline N=539, End of Treatment N=529

Clinical Study Reports (NDA 214154). 2019. Data on file.

# '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  $100 \times 10^6$  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.



## Conclusions les contraceptions hormonales en général

- ❖ Les contraceptions hormonales estroprogestatives sont sûres et efficaces
- ❖ De la qualité de la prescription dépend une bonne sécurité veineuse et artérielle
- ❖ L'efficacité est fortement dépendante de la tolérance et des bénéfices non contraceptifs du fait de l'augmentation de la persistance
- ❖ Plutôt diminution du risque de cancer
- ❖ Pas de preuve de modification de l'humeur et de la libido

# Estétrol (E4) + DRSP en particulier

- ❖ Produit par le foie fœtal humain<sup>1,2</sup> Longue demi-vie (24–32 heures)<sup>5,6</sup>  
NEST: Estrogène Naturel ayant une action tissulaire sélective - Native Estrogen with Selective Tissue action<sup>7,8</sup>
- ❖ Meilleure tolérance métabolique que EE<sup>2</sup>
- ❖ Très bon contrôle du cycle
- ❖ Progestatif non (anti) androgénique, anti-minéralocorticoïde
- ❖ Effets sur l'humeur et la libido favorables
- ❖ Travaux sur le risque carcinogène prometteurs
- ❖ Peu de risque de pollution environnementale



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



« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre »

Marie Curie