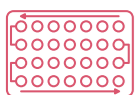
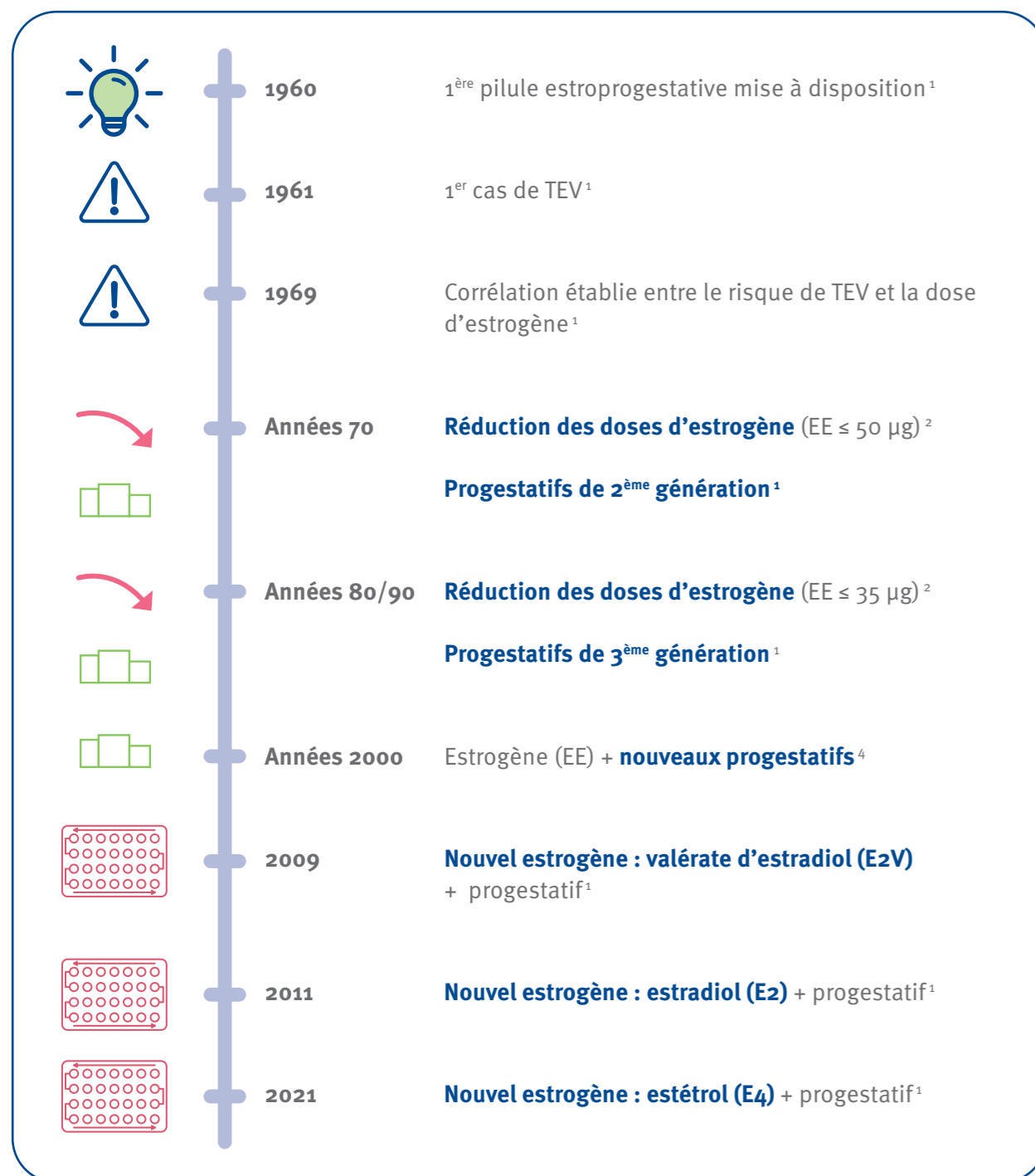


Au sein du 1^{er} axe de développement, une autre stratégie a également été élaborée en **remplaçant l'éthinylestradiol (EE) par d'autres estrogènes**. Ont ainsi été mis sur le marché :



- En 2009, le premier contraceptif oral combiné (COC) ayant comme estrogène le **valérate d'estradiol (E2V)** ;
- En 2011, le premier COC à base **d'estradiol (E2)** ;
- En 2021, le premier COC contenant de **l'estétrol (E4)**.

Conception et évolution des pilules estroprogestatives.



TEV : thrombo-embolie veineuse.

HISTOIRE DE LA CONTRACEPTION :

La pilule estroprogestative

GED-165-31032025 - Avril 2025 - Document réservé à l'usage des professionnels de santé.



GEDEON RICHTER

Aissons ensemble pour la santé des femmes

GEDEON RICHTER

Aissons ensemble pour la santé des femmes



PRINCIPAL ENJEU DEPUIS 60 ANS : AMÉLIORER LA SÉCURITÉ ET LE CONFORT DES CONTRACEPTIFS COMBINÉS

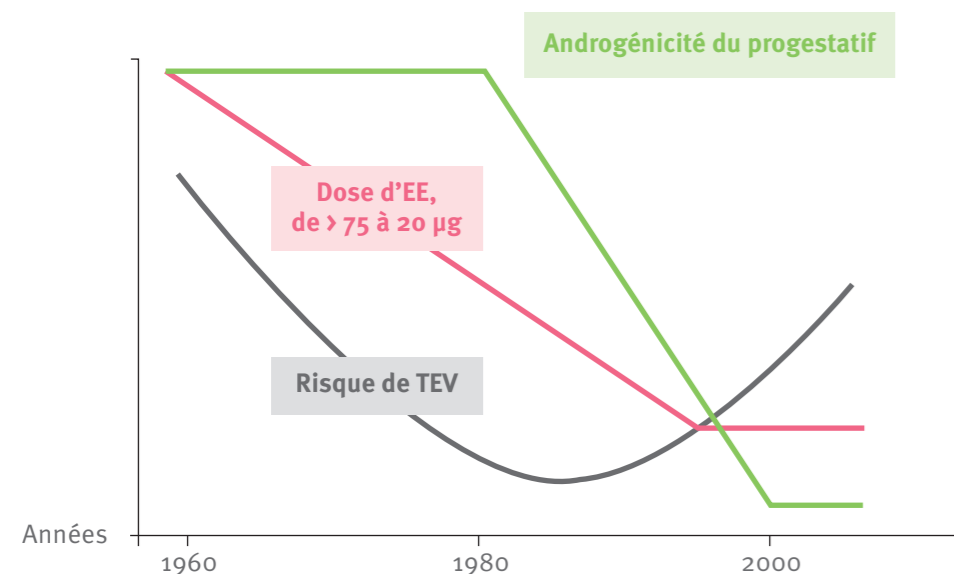
Depuis sa première commercialisation au début des années 60, la pilule estroprogestative n'a cessé d'évoluer.¹

En effet, dès 1961 survient la première embolie pulmonaire chez une utilisatrice.² De nombreuses études scientifiques ont par la suite démontré une augmentation du risque thrombo-embolique d'un facteur 3 à 4 chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives, notamment dans les premiers mois d'utilisation.³

Ces 60 dernières années, les pilules estroprogestatives ont été modifiées afin d'améliorer leur sécurité et leur tolérance, selon 3 axes de développement⁴ :

- 1- Réduction de la dose d'éthinylestradiol (EE), afin de diminuer le risque thrombo-embolique.¹**
- 2- Utilisation de progestatifs de nouvelles générations moins androgéniques, afin d'améliorer la tolérance métabolique et clinique.¹**
Toutefois, ces progestatifs se sont révélés davantage à risque de thrombo-embolies veineuses (TEV) : les contraceptions estroprogestatives contenant de l'EE et un progestatif de 3^{ème} ou de 4^{ème} génération présentent un surrisque d'un facteur 1,5 à 2 par rapport aux contraceptions estroprogestatives contenant de l'EE et du levonorgestrel.⁵
- 3- Modification du schéma d'administration,** que cela soit avec des formulations mono-, bi- et tri-phasiques (le dosage de chaque hormone pouvant varier au cours du cycle) ou la prise de 21 à 28 comprimés en continu (21j/7j ou 24j/4j de placebo).⁶

Evolution de la composition des pilules estroprogestatives depuis 1960 et impact sur le risque thrombo-embolique veineux.⁷



QUELS SONT LES ESTROGÈNES UTILISÉS DANS LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS ?

Différents estrogènes synthétisés, imitant les estrogènes naturels suivants, sont utilisés dans les pilules estroprogestatives :

- **L'éthinylestradiol (EE)**, un dérivé de l'estradiol auquel a été ajouté un radical ethinyl. Ceci lui confère une plus grande résistance à la dégradation hépatique et augmente sa demi-vie.²
- **L'estradiol (E2)** est secrété par les ovaires chez les femmes en âge de procréer.⁸ Le **Valérate d'Estradiol (E2V)** est un estrogène naturel modifié susceptible d'être converti dans l'organisme en E2.¹
- **L'estétrol (E4)** est produit par le foie du fœtus humain pendant la grossesse. Il est détecté à partir de la 9^{ème} semaine chez la mère, à des niveaux 20 fois moins élevés que chez le fœtus en fin de grossesse.^{1,9}

Paramètres	Éthinylestradiol (EE)	Estradiol (E2)		Estétrol (E4)
		Valérate d'estradiol (E2V)	17-β-Estradiol (E2)	
Date de 1^{ère} utilisation en contraception¹	Années 60	2009	2011	2021
Demi-vie (heures)^{1,8} Indicateur de la durée de l'activité biologique	12 h	13 à 20 h		28 h
Inhibition des enzymes hépatiques CYP450⁹ Interaction de la molécule avec le métabolisme d'autres médicaments	Oui	Oui		Cliniquement non significatif
Métabolisme hépatique^{8,10}	Important	Important		Faible
Biodisponibilité orale^{8,9} Proportion atteignant les tissus	Moyenne (45 %)	Faible (< 5%)		Élevée (90%)
Affinité^{8,9} Capacité du médicament à se lier à ER	Élevée	Moyenne		Moyenne
Interconversion avec d'autres estrogènes^{1,8}	Reconversion des métabolites en EE	Interconversion de E2 en E1		Non
Transformation en métabolites actifs¹	Oui	Oui		Non

RÉFÉRENCES

1. Morimont L, *et al.* Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021;12:769187.
2. Tremollières F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2012;40:109-115.
3. De Bastos M, *et al.* Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813.
4. Burkman R, *et al.* The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011;84(1):19-34.
5. Dragoman MV, *et al.* A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287-294.
6. Weisberg E. Prescribing Oral Contraceptives. *Drugs*. 1995;49(2):224-231.
7. Figure 2. Mawet M, *et al.* Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first in-human study to the contraceptive efficacy. *European Gynecology and Obstetrics*. 2021;3(1):13-21.
8. Stanczyk FZ, *et al.* Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*. 2013;87(6):706-27.
9. Fruzzetti F, *et al.* Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625.
10. Holinka CF, *et al.* Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;110(1-2):138-43.