

26<sup>e</sup> C O N G R È S  
GENESIS

2 JOURS  
POUR  
LA SANTÉ  
DES  
FEMMES



26 & 27  
SEPTEMBRE  
2024

**UICP**

16 rue Jean Rey  
75015 PARIS

[www.congresgenesis.fr](http://www.congresgenesis.fr)

# Contraceptions du SOPK

Dr Christian Jamin Paris

Liens d'intérêt consultant laboratoires Exeltis, Gédéon-Richter

---

[www.congresgenesis.fr](http://www.congresgenesis.fr)

# OBJECTIFS DE LA CONTRACEPTION DU SOPK

---

## Aucune contraception n'a l'AMM dans le SOPK

- Être contraceptif

La fertilité intrinsèque des femmes SOPK est normale

- La contraception ne doit pas aggraver ou peut-être même améliorer les symptômes du SOPK: hyperandrogénie, insulino-résistance, fertilité...
- La contraception ne doit pas aggraver ou peut-être même améliorer les conséquences à terme du SOPK : risques cardio-vasculaires et carcinologiques

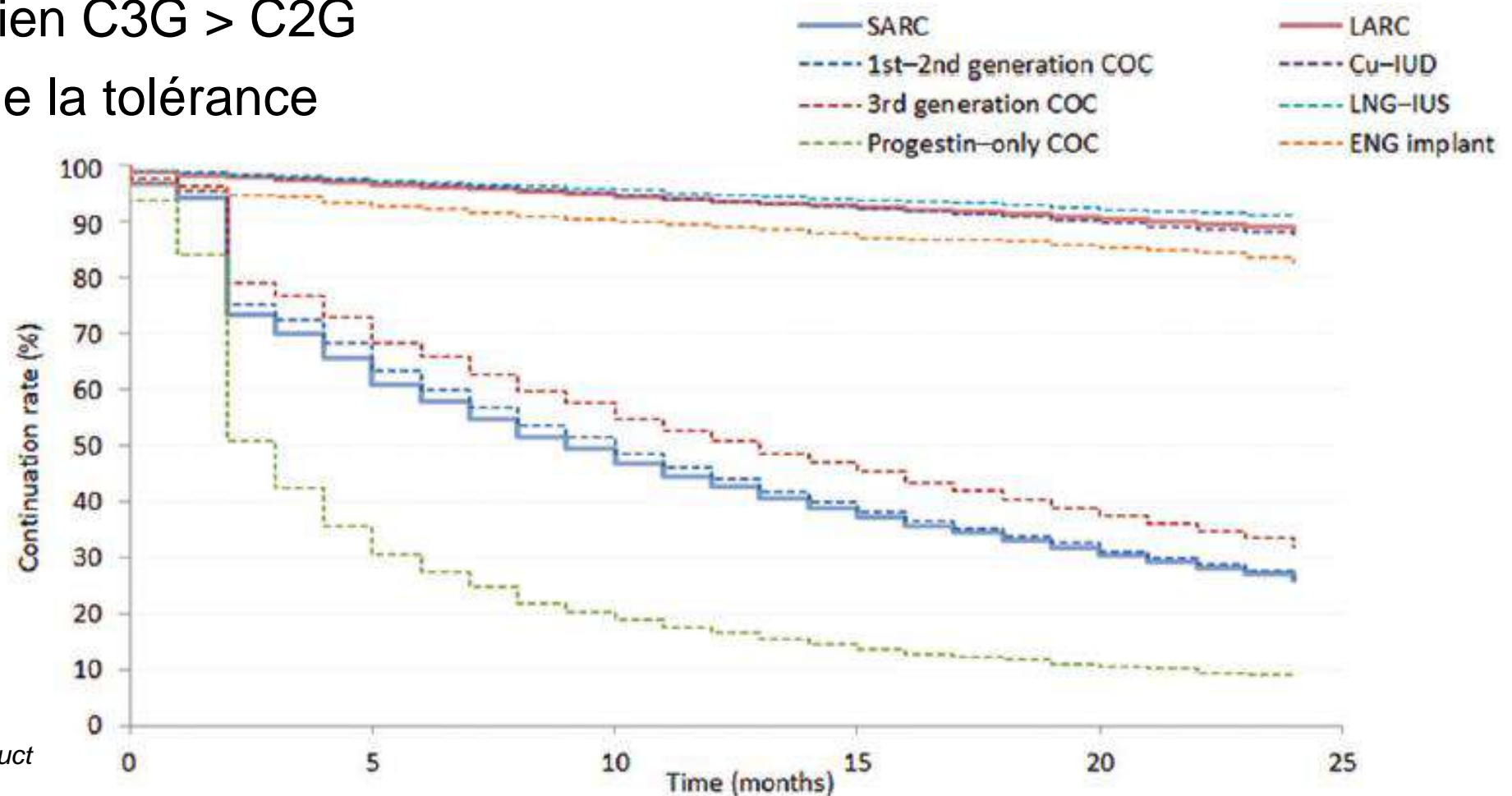
# ÊTRE CONTRACEPTIF

---

- Efficacité intrinsèque du contraceptif oral : élevée et identique selon les produits
- Efficacité réelle principalement liée à la persistance elle-même liée à la tolérance + Bénéfices Non Contraceptifs BNC x3
- La **tolérance** fortement liée au contrôle du cycle en particulier dans SOPK car le trouble du cycle est aussi un symptôme=témoin
- **BNC** : régularité du cycle, hyperandrogénisme, fertilité

# PERSISTANCE EN FONCTION DE LA MÉTHODE CONTRACEPTIVE

- Les contraceptions progestatives pures sont les plus rapidement abandonnées
  - Taux de maintien C3G > C2G
- Importance de la tolérance



Agostini Eur J Contracep Reproduct Health Care, 23:6, 421-426, DOI:10.1080/13625187.2018.1535653

Figure 1. Continuation rates by contraceptive method in the EGB cohort.

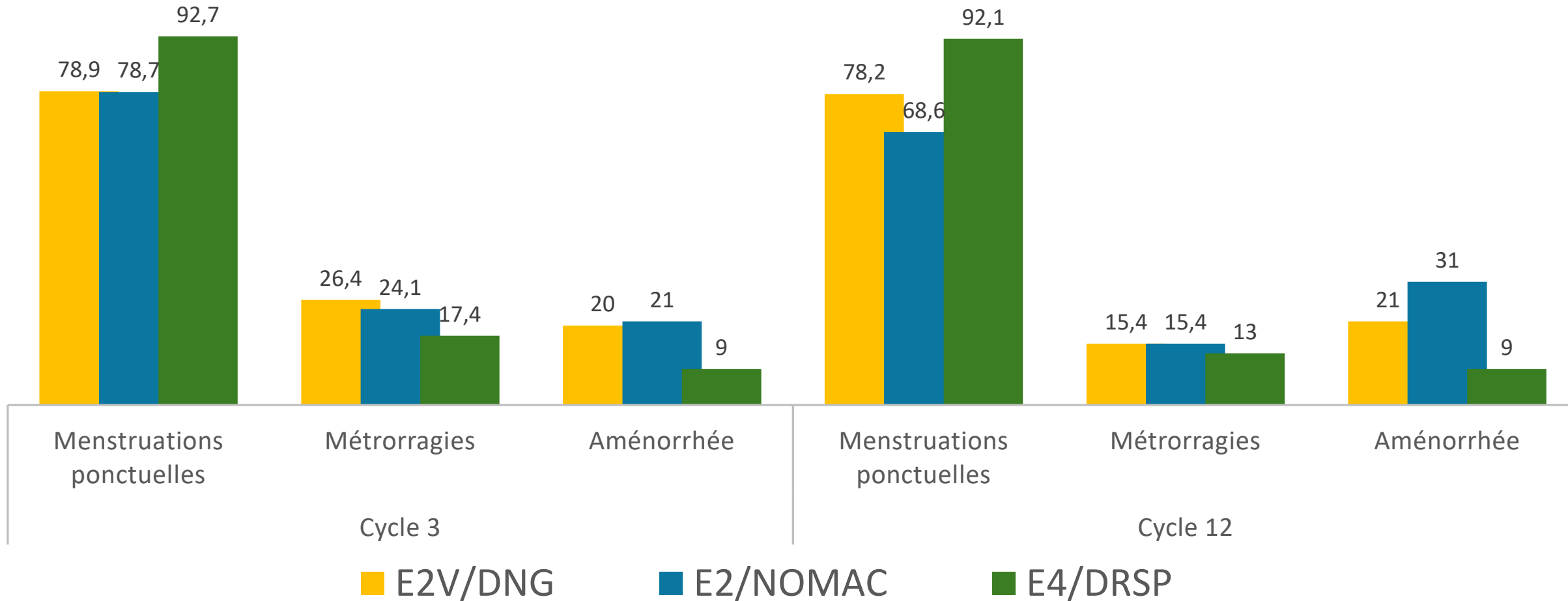
# ENVIRON 80% DES FEMMES ONT DES SAIGNEMENTS IMPRÉVUS SOUS POP

## Fréquence des saignements irréguliers sous POP (drospirénone & désogestrel)

**Table 4** Number of women with unscheduled bleeding or spotting by treatment cycle and period (FAS)

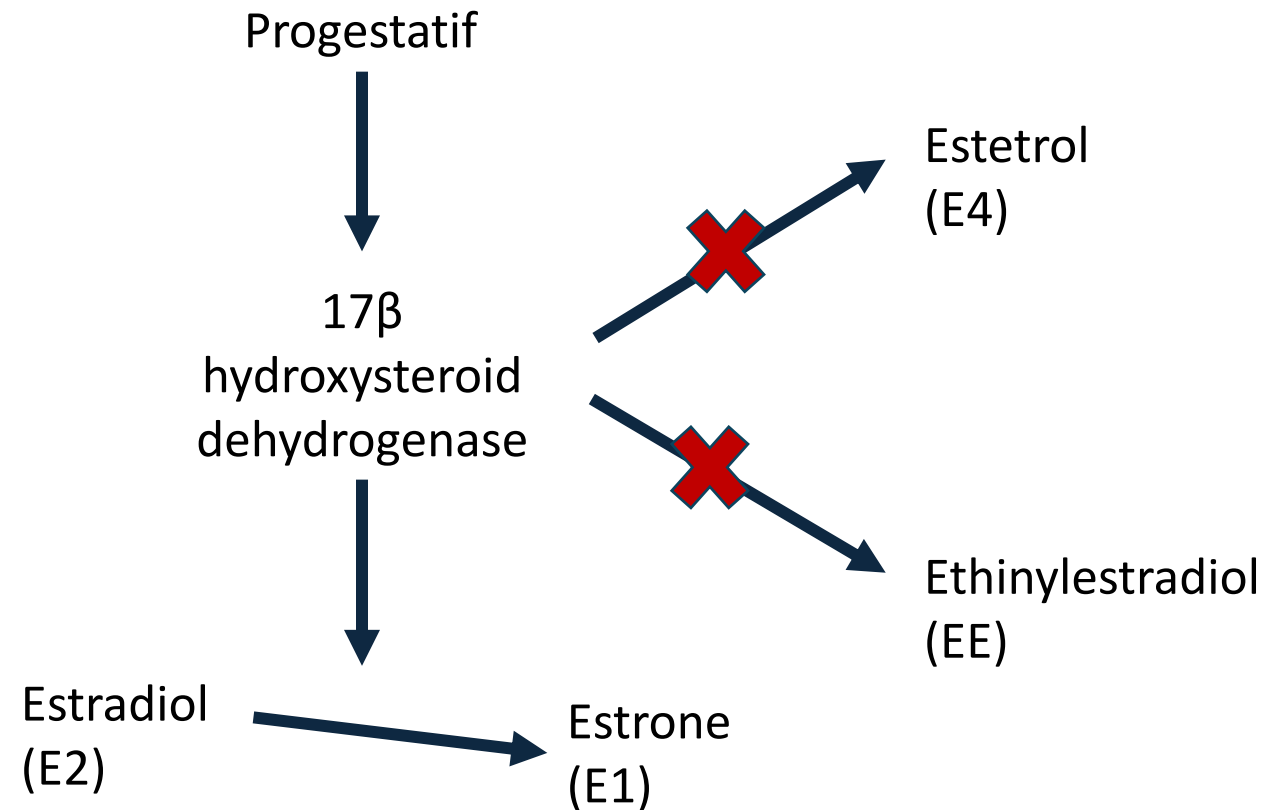
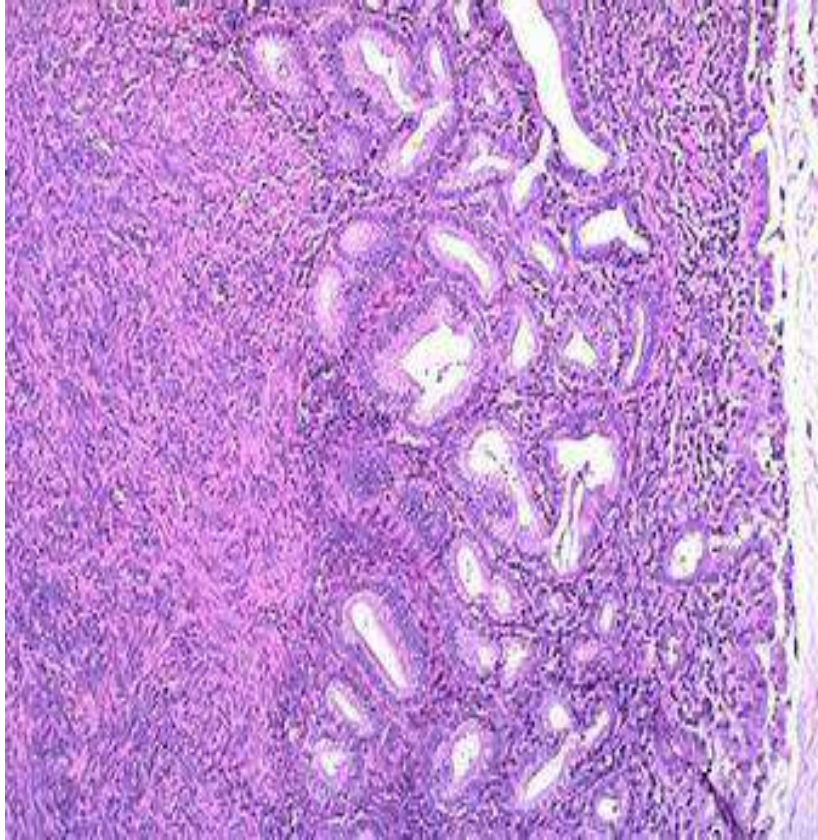
Cycle	DRSP 4 mg <i>n/m (%)</i>	DSG 0.075 mg <i>n/m (%)</i>	Difference (%) (95% CI)	Chi square test <i>p</i> value
Cycle 1	375/765 (49.0)	177/305 (58.0)	−9.01 (−15.59; −2.44)	0.0077
Cycle 2	356/692 (51.4)	211/285 (74.0)	−22.59 (−28.90; −16.28)	<0.0001
Cycle 3	319/637 (50.1)	160/251 (63.7)	−13.67 (−20.77; −6.56)	0.0002
Cycle 4	291/606 (48.0)	161/244 (66.0)	−17.96 (−25.12; −10.81)	<0.0001
Cycle 5	252/566 (44.5)	118/219 (53.9)	−9.36 (−17.13; −1.59)	0.0185
Cycle 6	240/530 (45.3)	110/199 (55.3)	−9.99 (−18.10; −1.89)	0.0161
Cycle 7	221/503 (43.9)	91/185 (49.2)	−5.25 (−13.66; 3.16)	0.2198
Cycle 8	202/468 (43.2)	87/178 (48.9)	−5.71 (−14.32; 2.89)	0.1919
Cycle 9	194/442 (43.9)	73/161 (45.3)	−1.45 (−10.42; 7.52)	0.7511
Cycles 2–4	358/527 (67.9)	192/222 (86.5)	−18.55 (−24.56; −12.55)	<0.0001
Cycles 5–7	269/423 (63.6)	106/157 (67.5)	−3.92 (−12.56; 4.72)	0.3799
Cycles 7–9	243/374 (65.0)	93/137 (67.9)	−2.91 (−12.10; 6.28)	0.5392
Cycles 2–6	308/422 (73.0)	152/172 (88.4)	−15.39 (−21.78; −8.99)	<0.0001
Cycles 2–9	243/305 (79.7)	102/116 (87.9)	−8.26 (−15.71; −0.81)	0.0490

# ET LES COC À L'ESTROGÈNE NATUREL ?



Adapté de Archer 2022 J Clin Med

# ACTION SUR L'ENDOMÈTRE : E4 VS E2

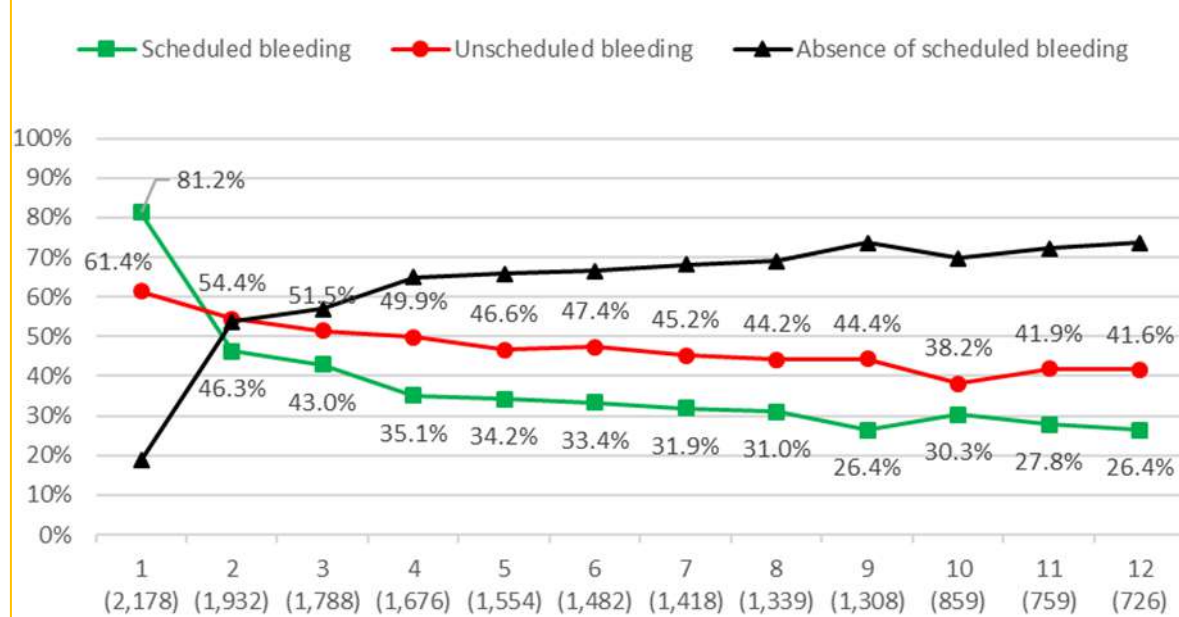


Maentausta et al., 1993, Endocrinol. Metabol

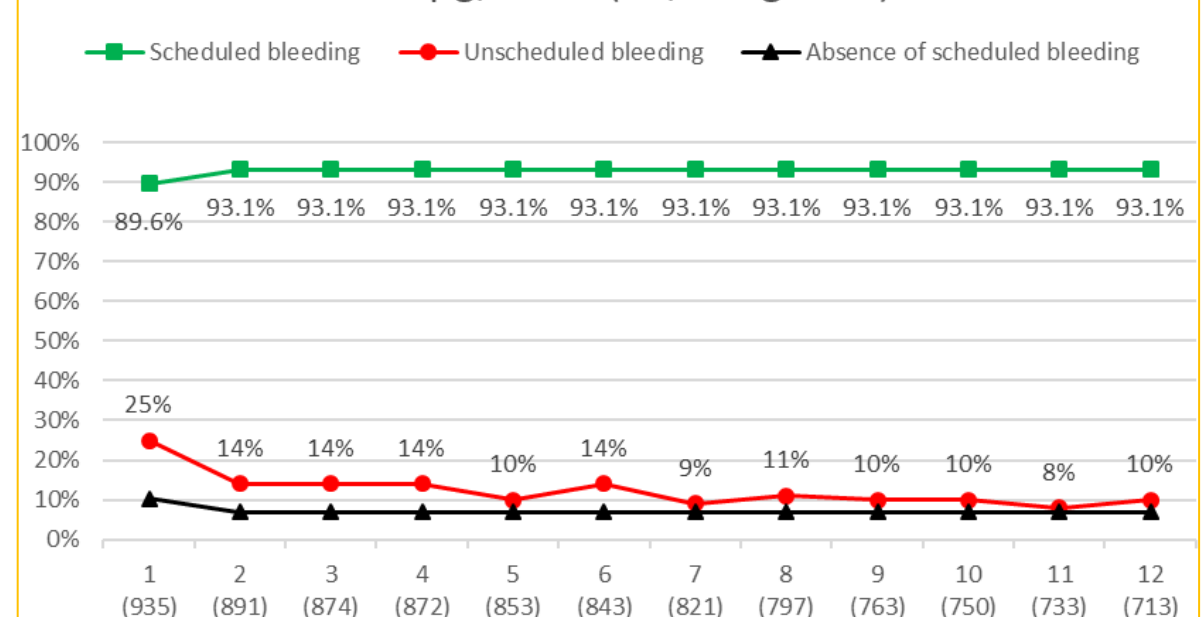
# MEILLEUR CONTRÔLE DU CYCLE AVEC E+P VERSUS P SEULS

Aucune étude contrôlée randomisée entre POP et COC

DRSP only pooled data (24/4 regimen)



EE 20µg/DRSP (24/4 regimen)

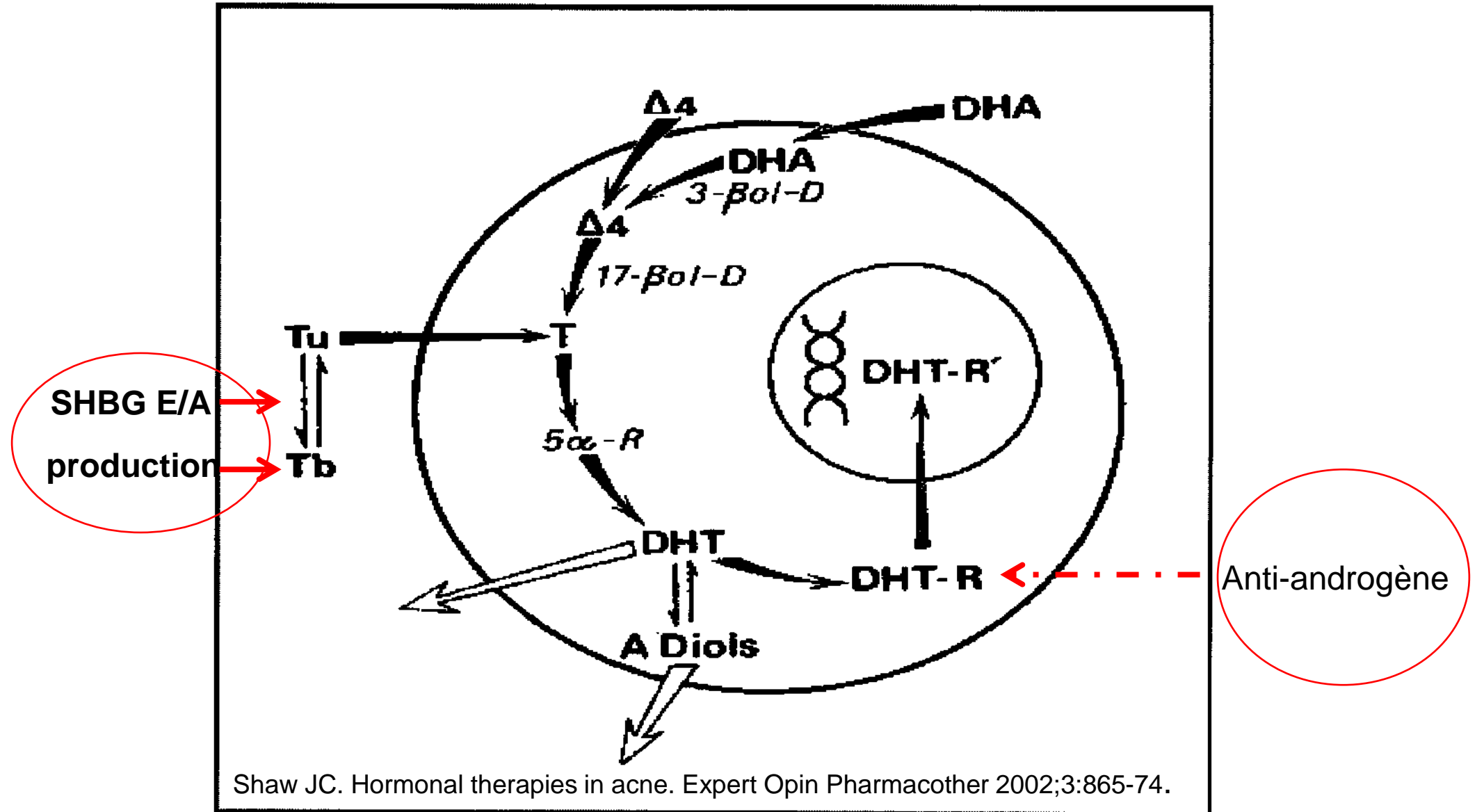


Archer D et al, 2022, Journal of Clinical Medicine

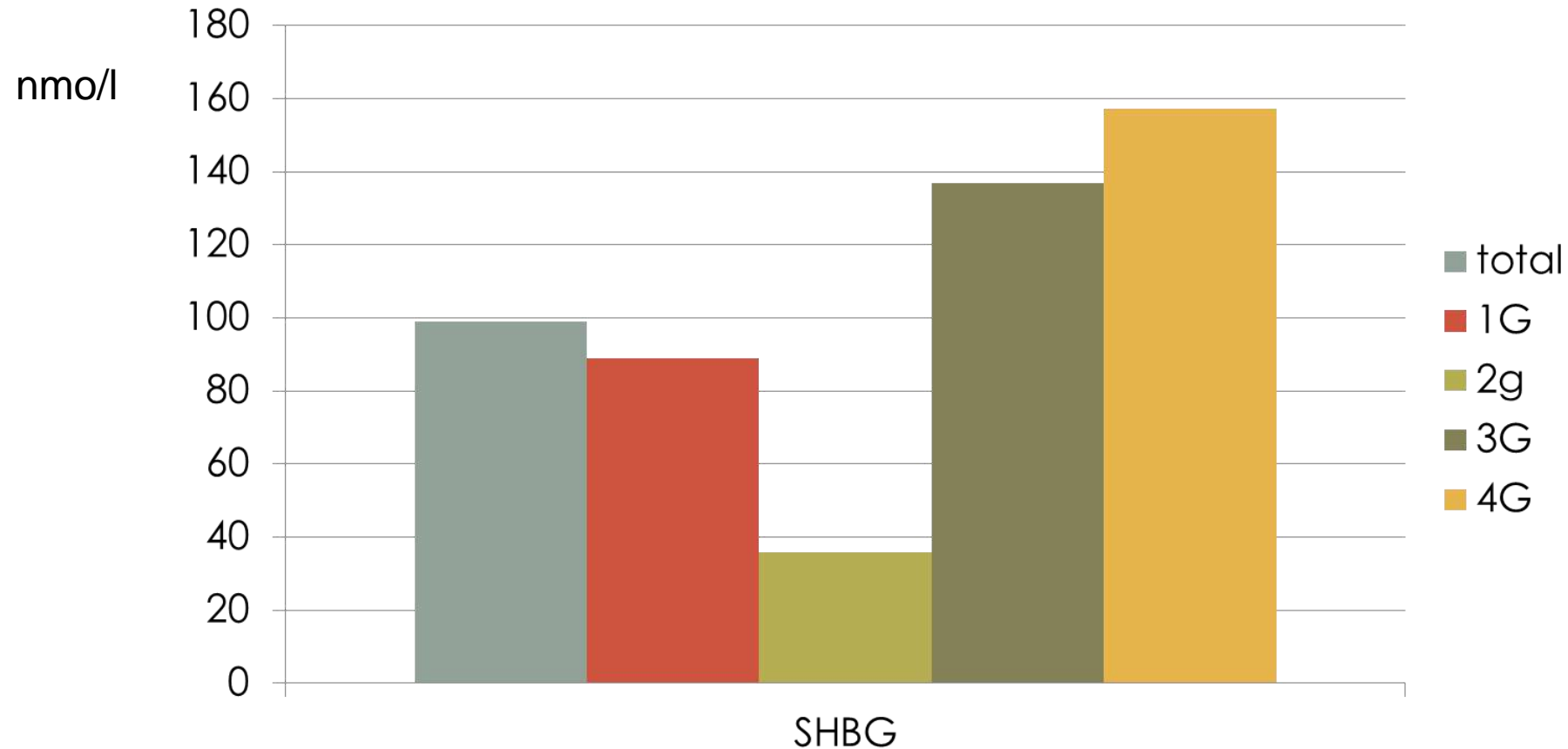


# **COC ET HYPERANDROGÉNIE**

# MÉCANISME D'ACTION DES ANDROGÈNES

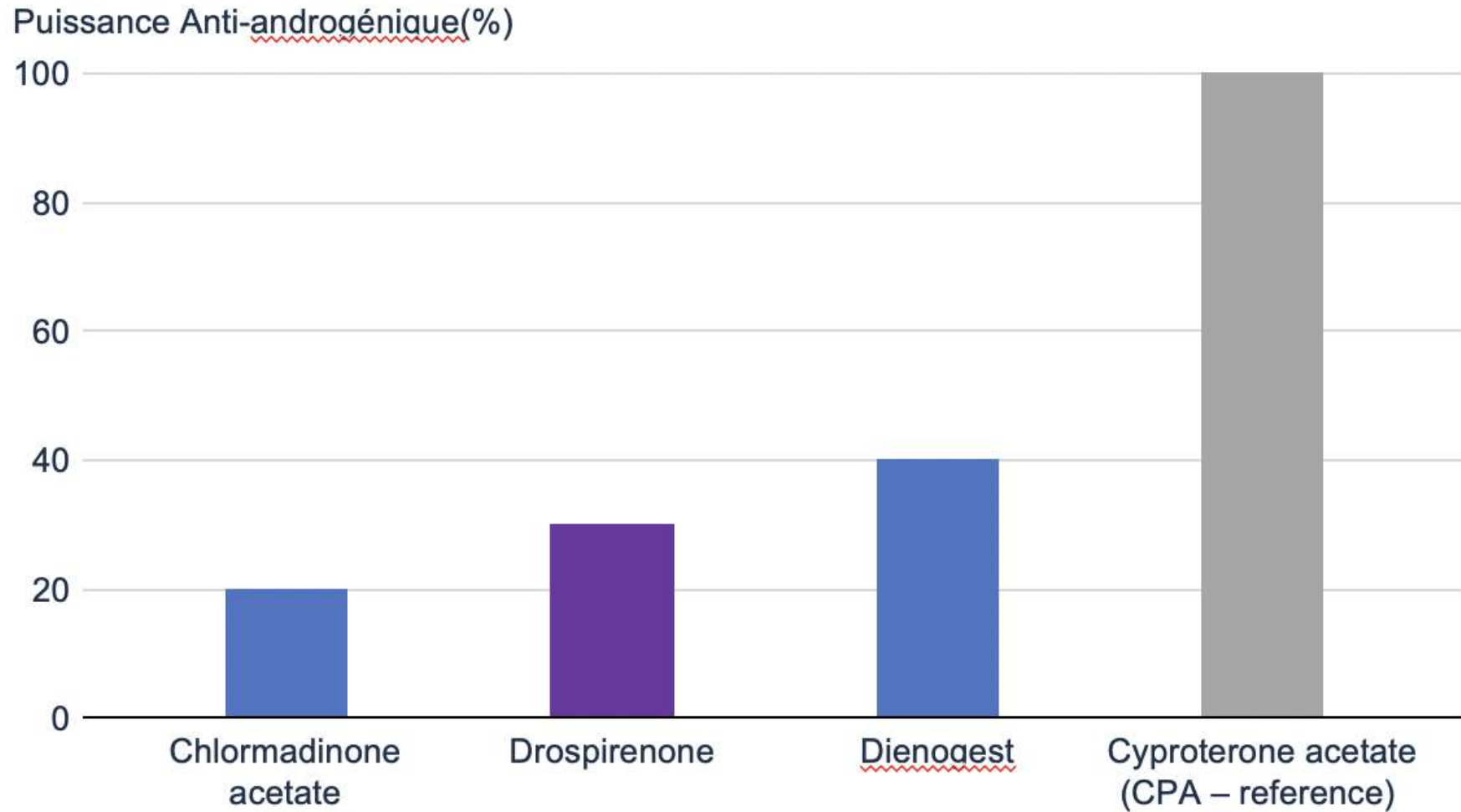


# COC À L'ETHINYLESTRADIOL : ÉLÉVATION DE LA SHBG SUIVANT LE TYPE DE PROGESTATIF



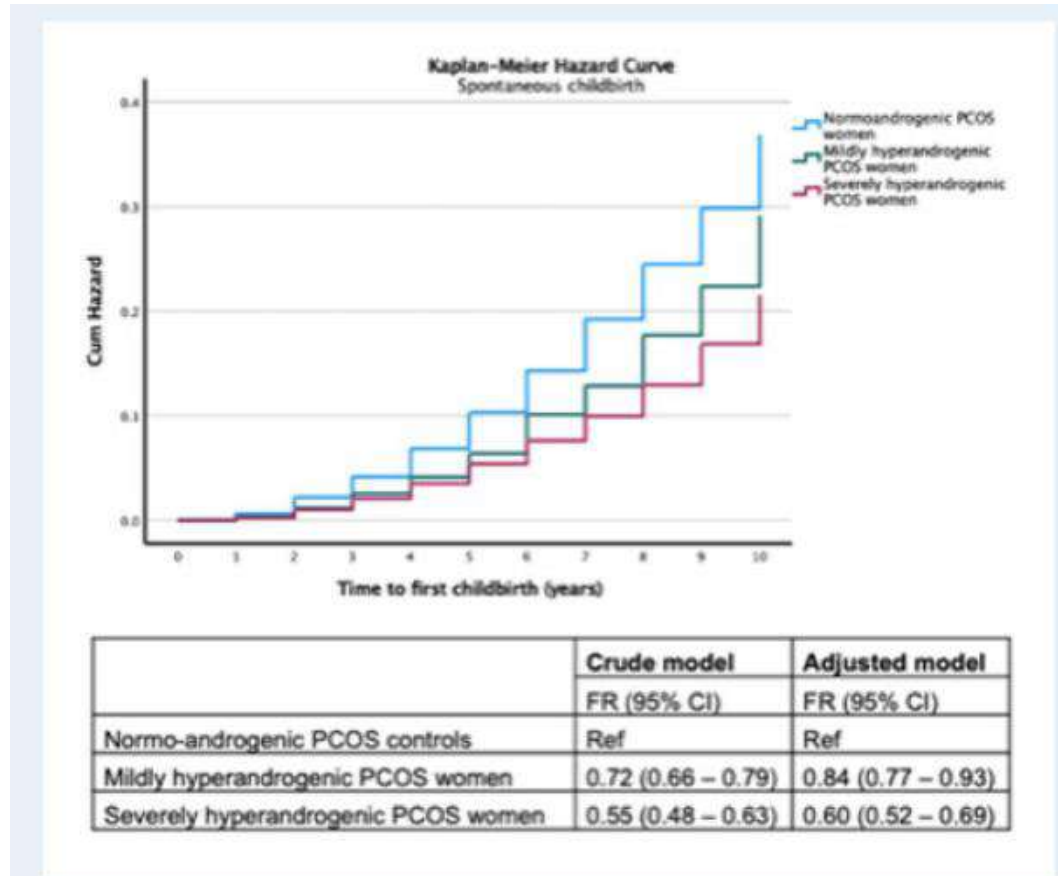
D'après Zimmerman et al, The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):76-105. doi: 10.1093/humupd/dmt038

# ACTIVITÉ ANTI ANDROGÉNIQUE DES PROGESTATIFS

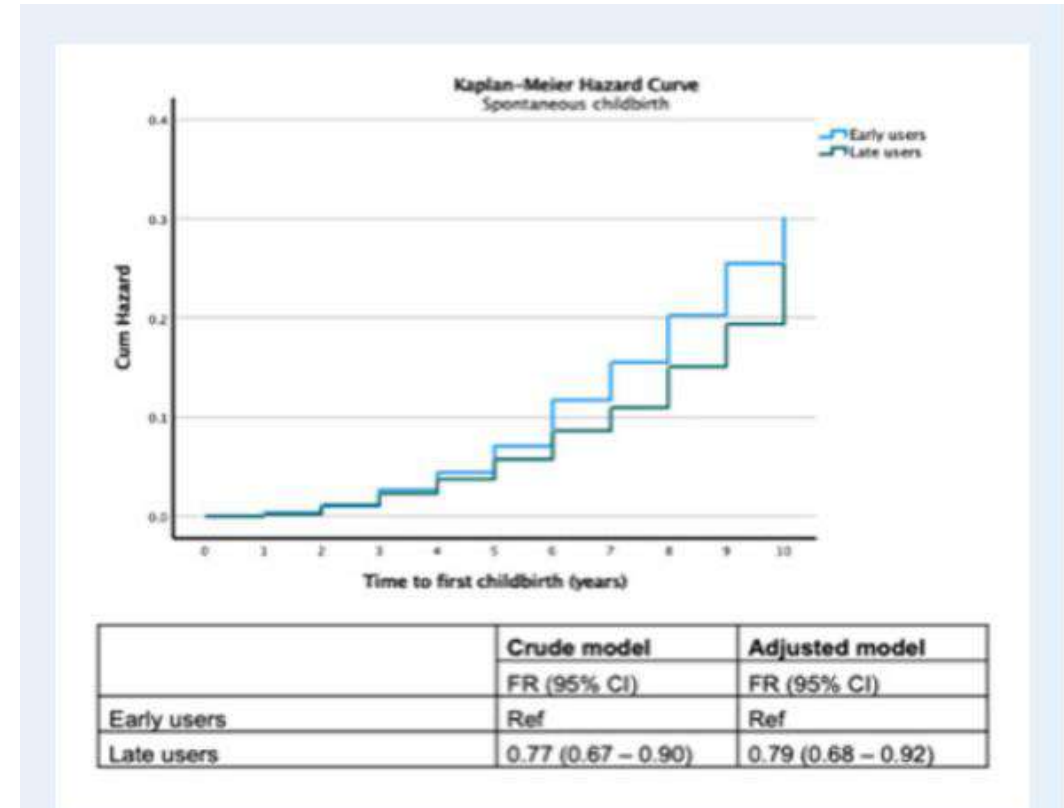


*Oettel et al. 2001*

# L'INITIATION PRÉCOCE D'UN TRAITEMENT ANTI-ANDROGÈNE EST ASSOCIÉE À UNE PROBABILITÉ DE NAISSANCE APRÈS CONCEPTION SPONTANÉE AUGMENTÉE CHEZ LES FEMMES AVEC UN SOPK



**Figure 2.** Probability of first childbirth by spontaneous conception among polycystic ovary syndrome (PCOS) women in relation to the anti-androgenic potential of medication used.

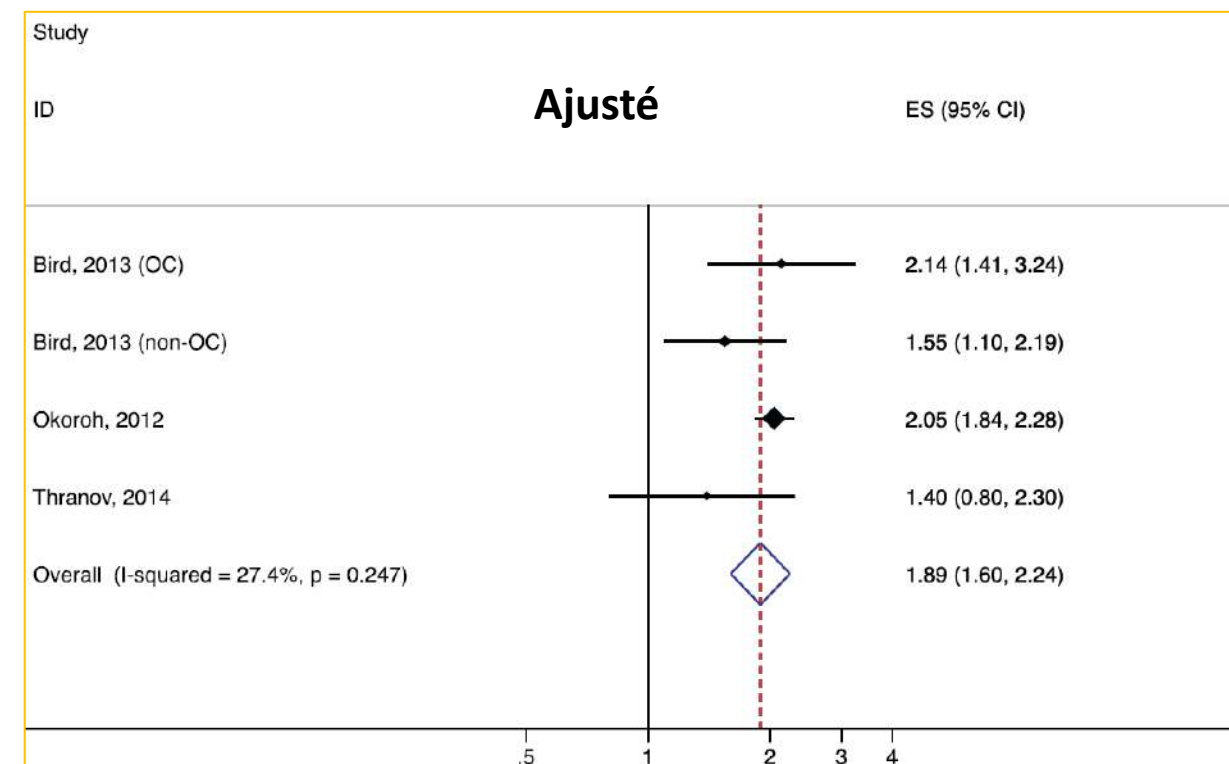
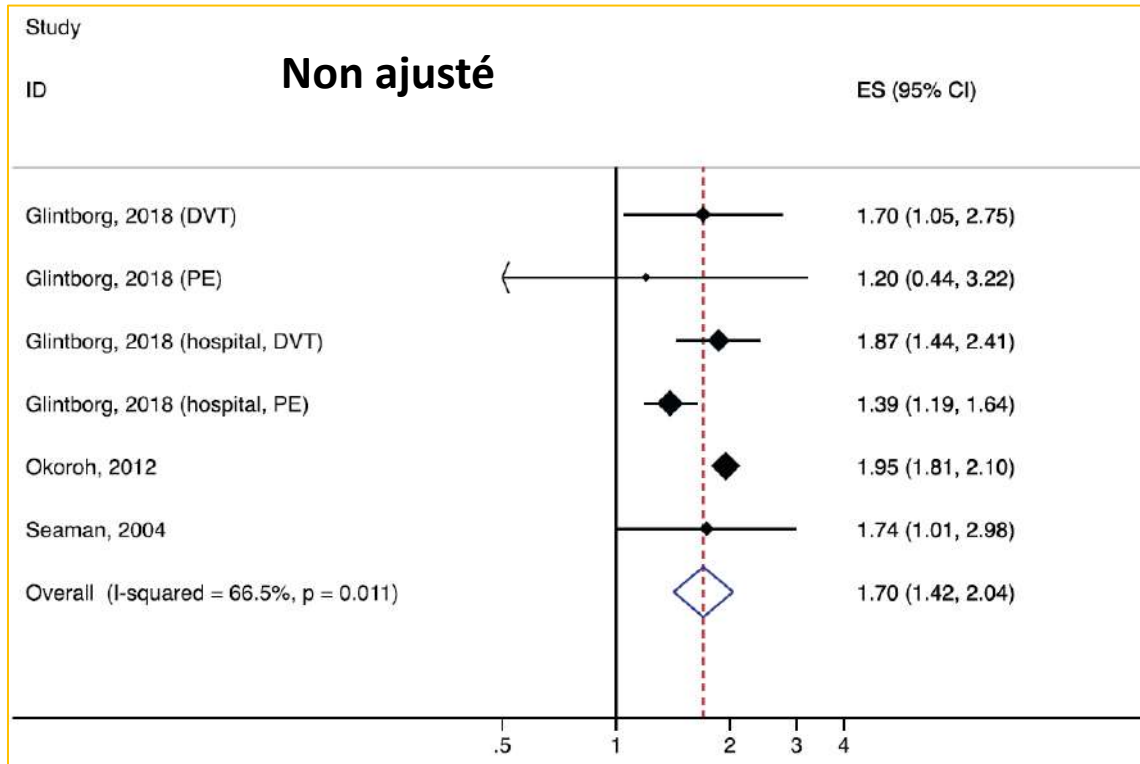


**Figure 3.** Probability of first childbirth by spontaneous conception among hyperandrogenic polycystic ovary syndrome (PCOS) women in relation to the timing of medication used.

Elenis Hum Reprod. 2021;36:1427-35. doi: 10.1093/humrep/deaa357

**COC ET TEV**

# SOPK = facteur de risque de TEV, indépendamment du surpoids associé et de l'utilisation de COC



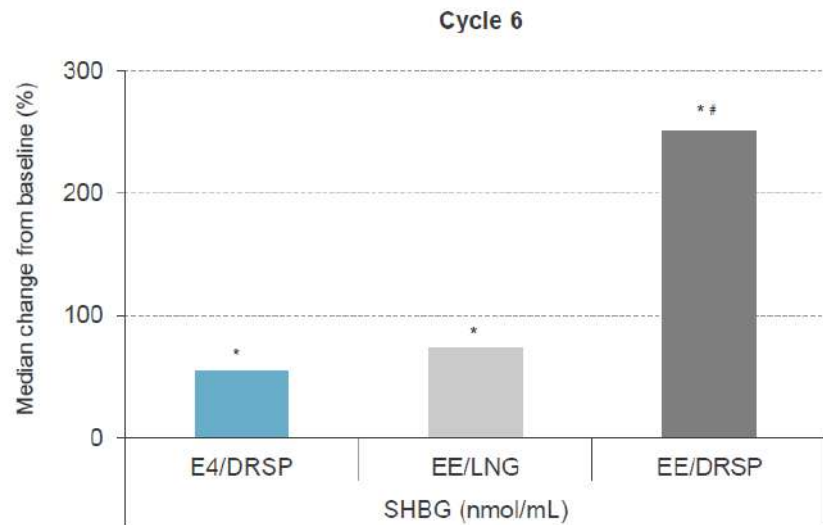
Forrest plots of the meta-analyzed association of PCOS with the risk of VTE, from (a) unadjusted analyses and (b) adjusted analyses.

Legend: ES = effect size; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism OC = oral contraceptive.

Adjustment factors for studies in panel B: Bird: propensity-score matching using multiple variables including obesity; Okoroh: pregnancy, OC, region, diabetes, obesity; Thranov OC, body mass index, age.

# COC AUX ESTROGÈNES NATURELS ET SHBG : ÉLÉVATIONS COMPARABLES À EE/LNG

## E4/DRSP



Klipping C et al. Contraception 2021

## E2V/DNG

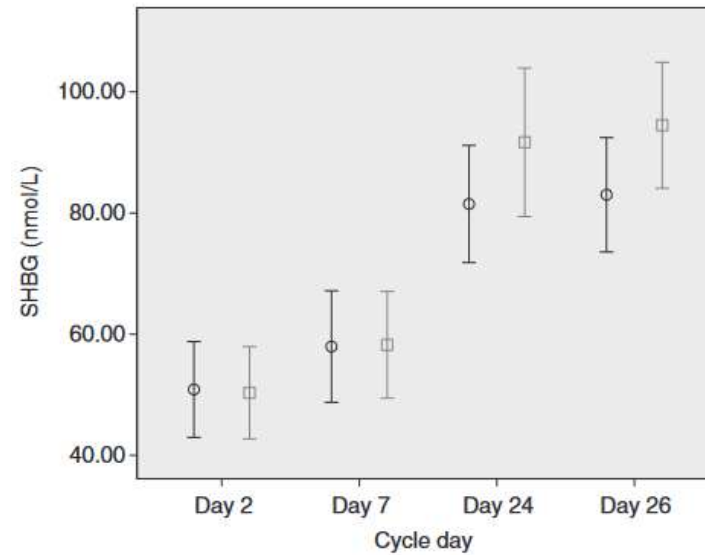
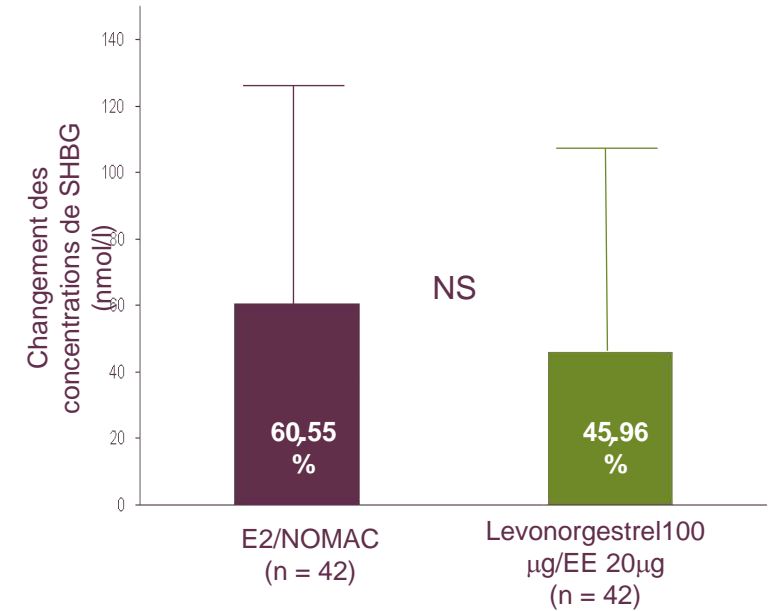


Fig. 3. Mean SHBG levels (nm/L) and 95% confidence intervals during use of LNG/EE and DNG/E2V, subdivided by cycle day.

Raps M et al. J Thromb Haemost. 2013

## E2/NOMAC

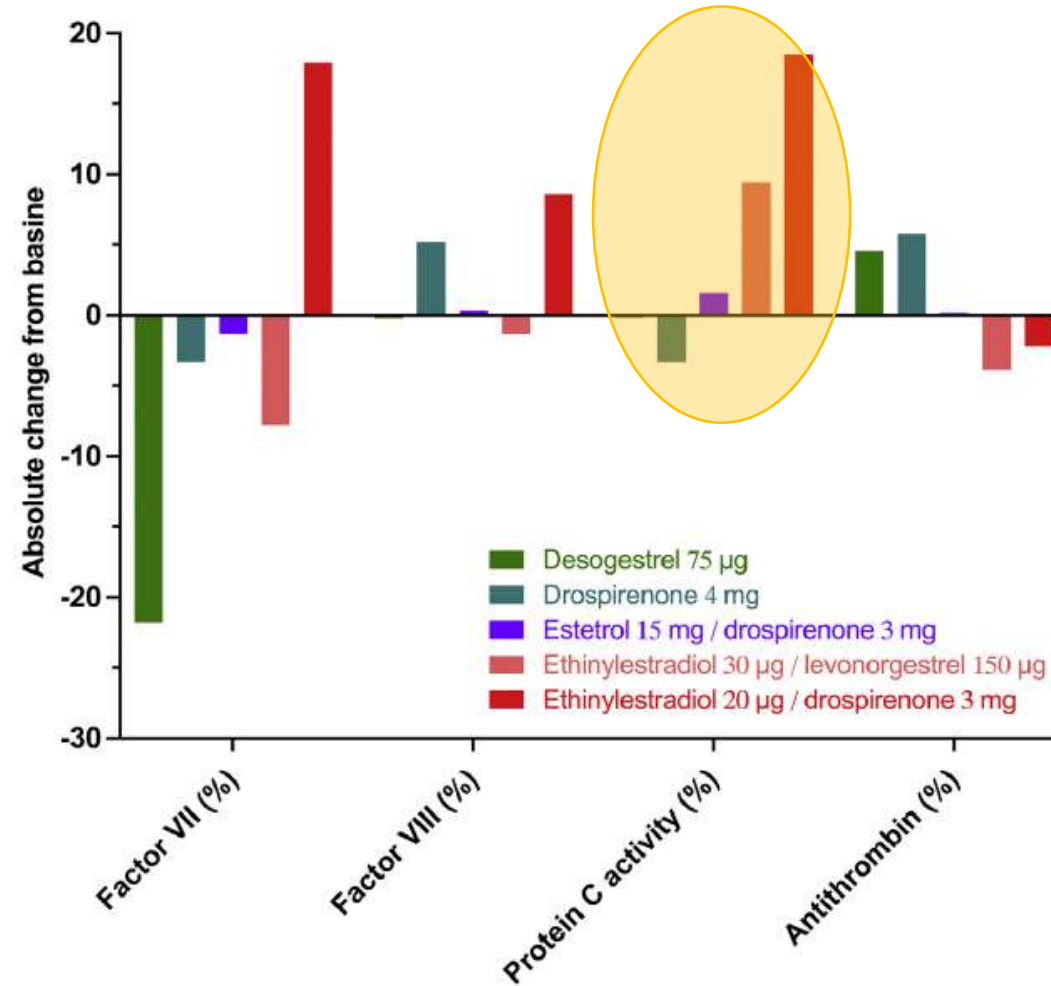


Gaussem P et al. Thromb Haemost. 2011



# IMPACT DE DIFFÉRENTS CONTRACEPTIFS SUR LES FACTEURS DE COAGULATION

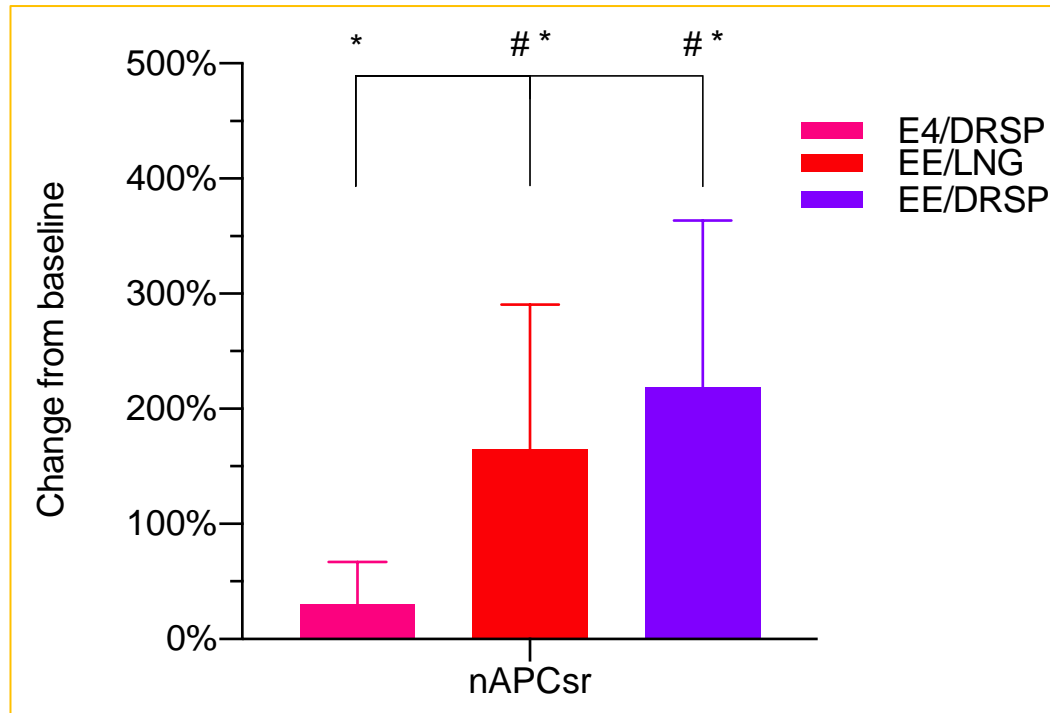
A. Impact of different POPs and COCs on coagulation factors extracted from phase 2 clinical studies



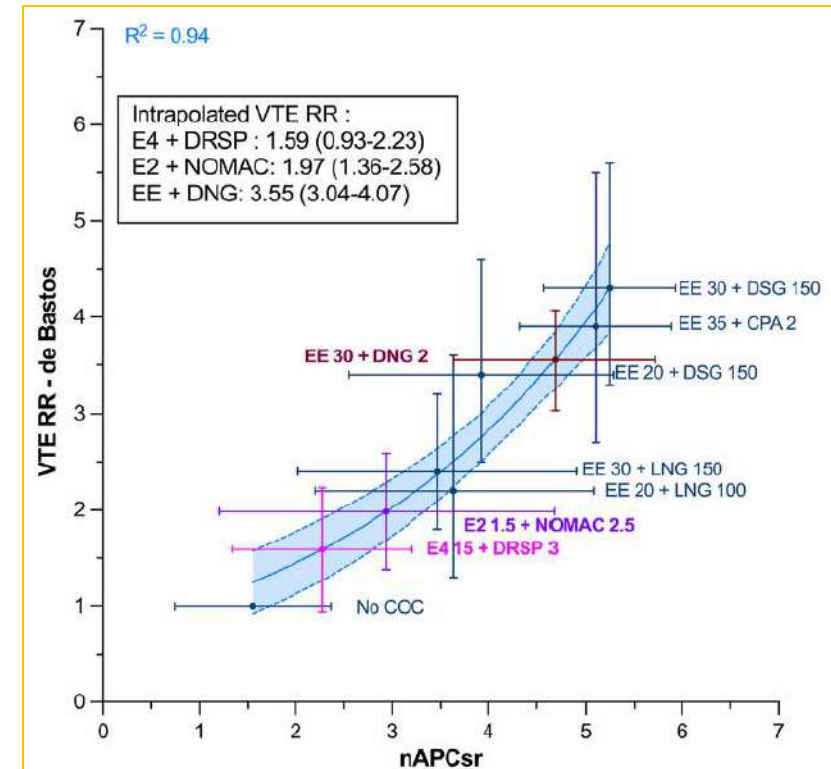
CFoidart JL, et al. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep.*2023;3(4):100266.doi: 10.1016/j.xagr.2023.100266. eCollection 2023 Nov.

# COC À L'ESTÉTROL ET MARQUEUR INTERMÉDIAIRE DU RTEV

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



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



Douxflis J et al. Contraception 2020

Gemzell-Danielsson K et al, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 2022

# RISQUE DE TEV SELON LA COC

GROUPE DE RISQUE	RISQUE DE TEV ESTIMÉ (10 000 FEMMES ANNÉES)	RÉFÉRENCE
Femmes non-utilisatrices de CHC	2	EMA
Femmes enceintes ou en post-partum	20	Etude sur 30 ans
EE/LNG, EE/NETA, EE/NGM	5-7	EMA
EE/GSD, EE/DSG, EE/DRSP	9-12	EMA
EE/DNG	8-11	EMA
E2V/DNG	7 (vs 3,5 chez les non-utilisatrices et 9,9 pour LNG/EE)	INAS SCORE
E2/NOMAC	2 (vs 1,8 chez les non-utilisatrices et 3,0 pour LNG/EE)	PRO-E2
E4/DRSP	À venir	PASS en cours

CHC : contraceptif hormonal combiné ; DNG : diénogest ; DRSP : drospirénone ; DSG : désogestrel ; EE : éthinylestradiol ; EMA : *European Medicines Agency*; E2 : 17b-estradiol ; E2V : valérate d'estradiol ; E4 : estétrol ; GSD : gestodène ; INAS-SCORE : *International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens"*; LNG : lévonorgestrel ; NETA : acétate de noréthistérone ; NGM : norgestimate ; NOMAC : acétate de nomégestrol ; PASS : *post authorization safety study* ; TEV : thromboembolie veineuse.

D'après Morimont Endocrinol. 2021. 12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187.

EMA. Assessment Report. Drovelis. 25 mars 2021. EMA/212533/2021.Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

# **RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET CARCINOLOGIQUES ET SOPK**

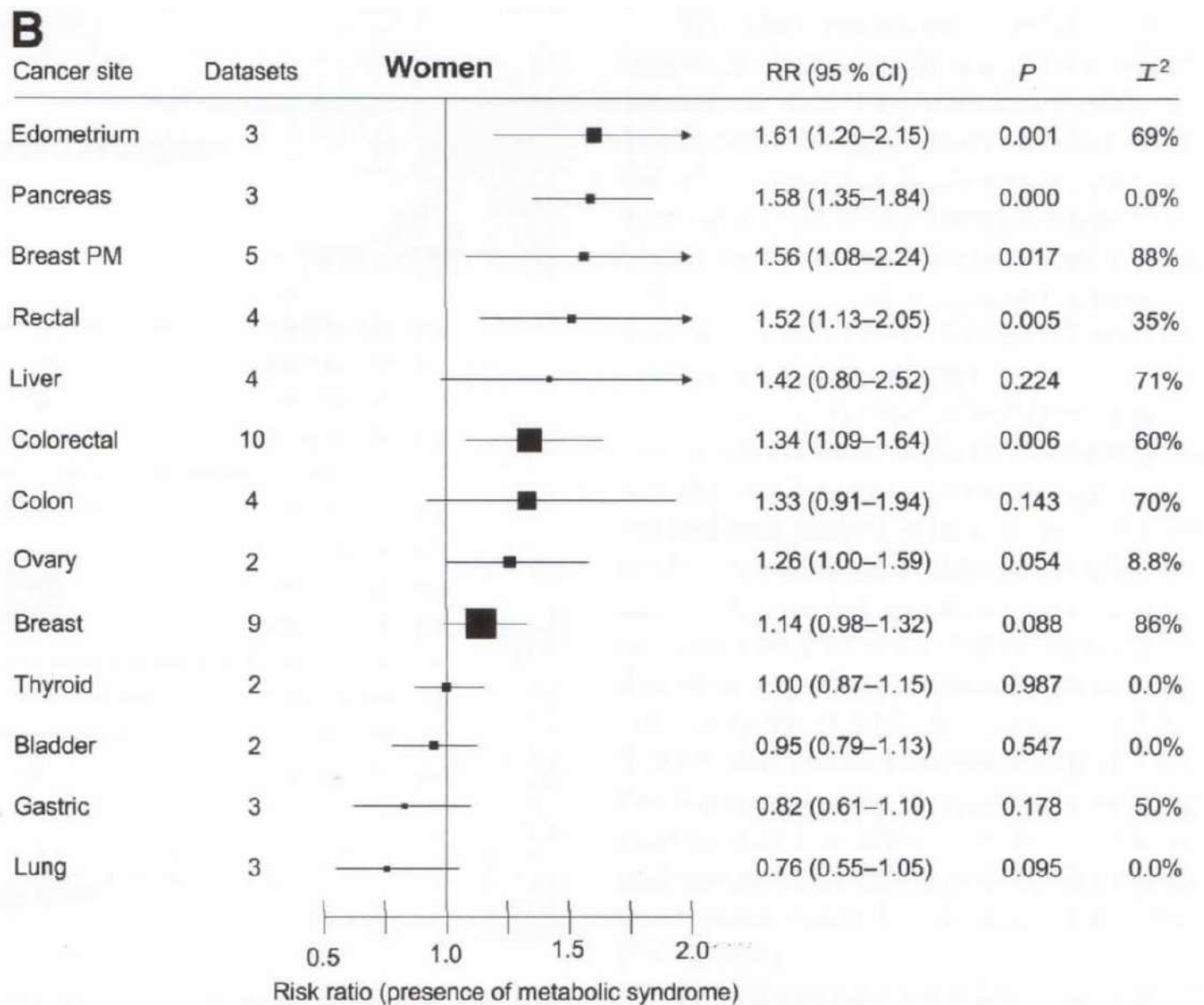
# INSULINO RÉSISTANCE ET SOPK

---

- Touche 75% des SOPK 95% si surpoids
- Fréquence des diabètes de type 2 dans la famille
- Le traitement du SOPK est lié à l'hygiène de vie exercice physique chirurgie bariatrique bientôt agoniste GLP1
- Traitements par insulino sensibilisants metformine myoinositol
- Les conséquences long terme du SOPK (cancers maladies cardiovasculaires) sont identiques à celles de l'insulino résistance

**Pourquoi est-elle absente des critères?**

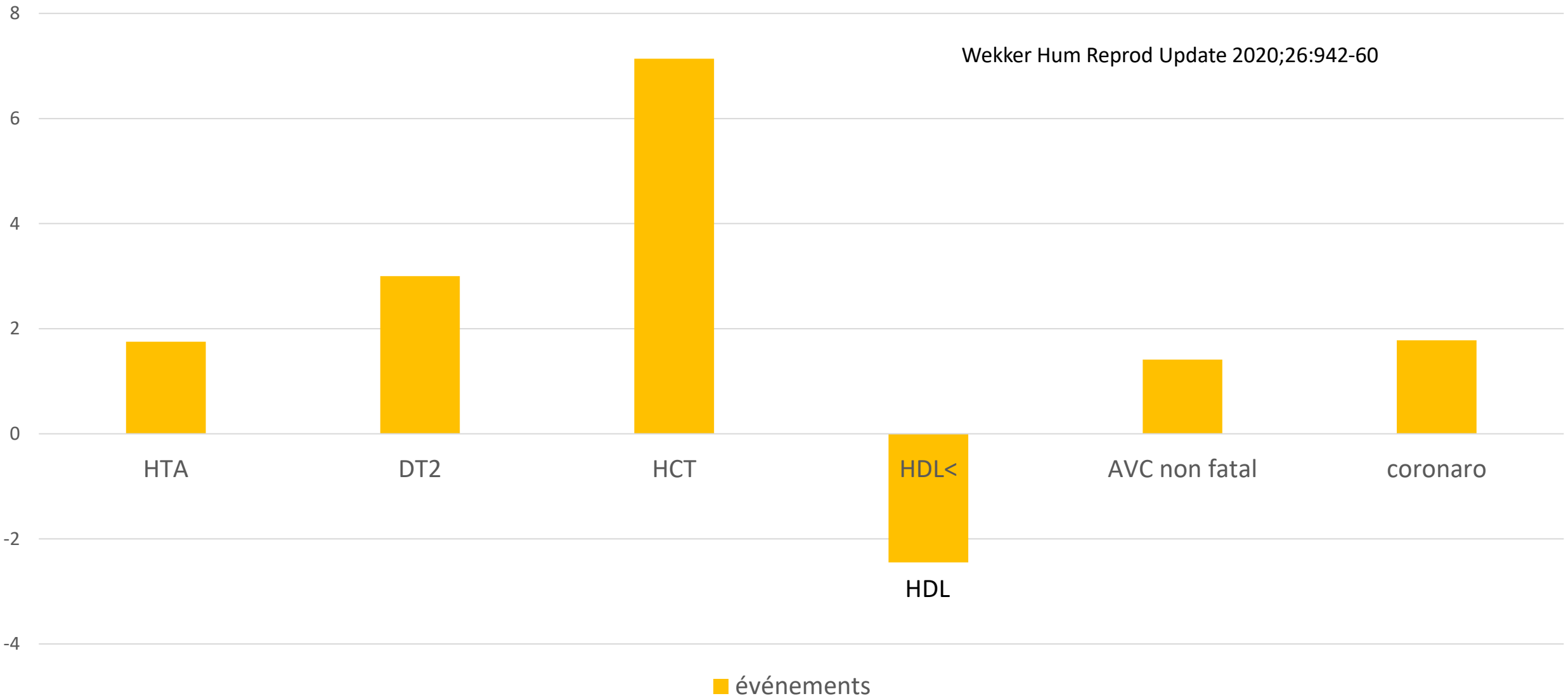
# Syndrôme métabolique et cancer féminins



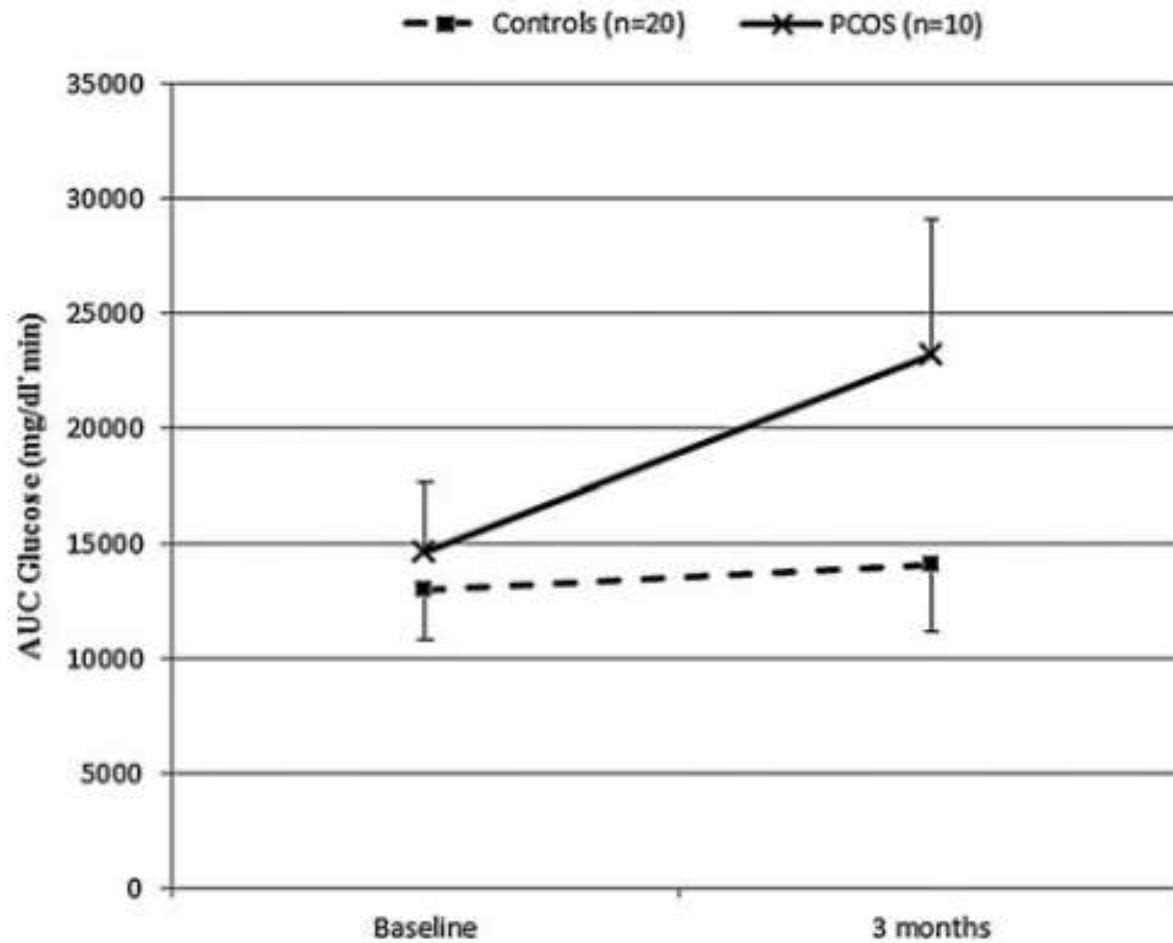
Esposito Diabetes Care 2012;35:2042-11

**Figure 1**—Summary risk estimates by cancer sites in men (A) and in women (B).

# RISQUES CARDIO MÉTABOLIQUES ET SOPK VERSUS NON SOPK



# INFLUENCE DES CEP SUR LA GLYCÉMIE CHEZ LES FEMMES NON SOPK VS SOPK



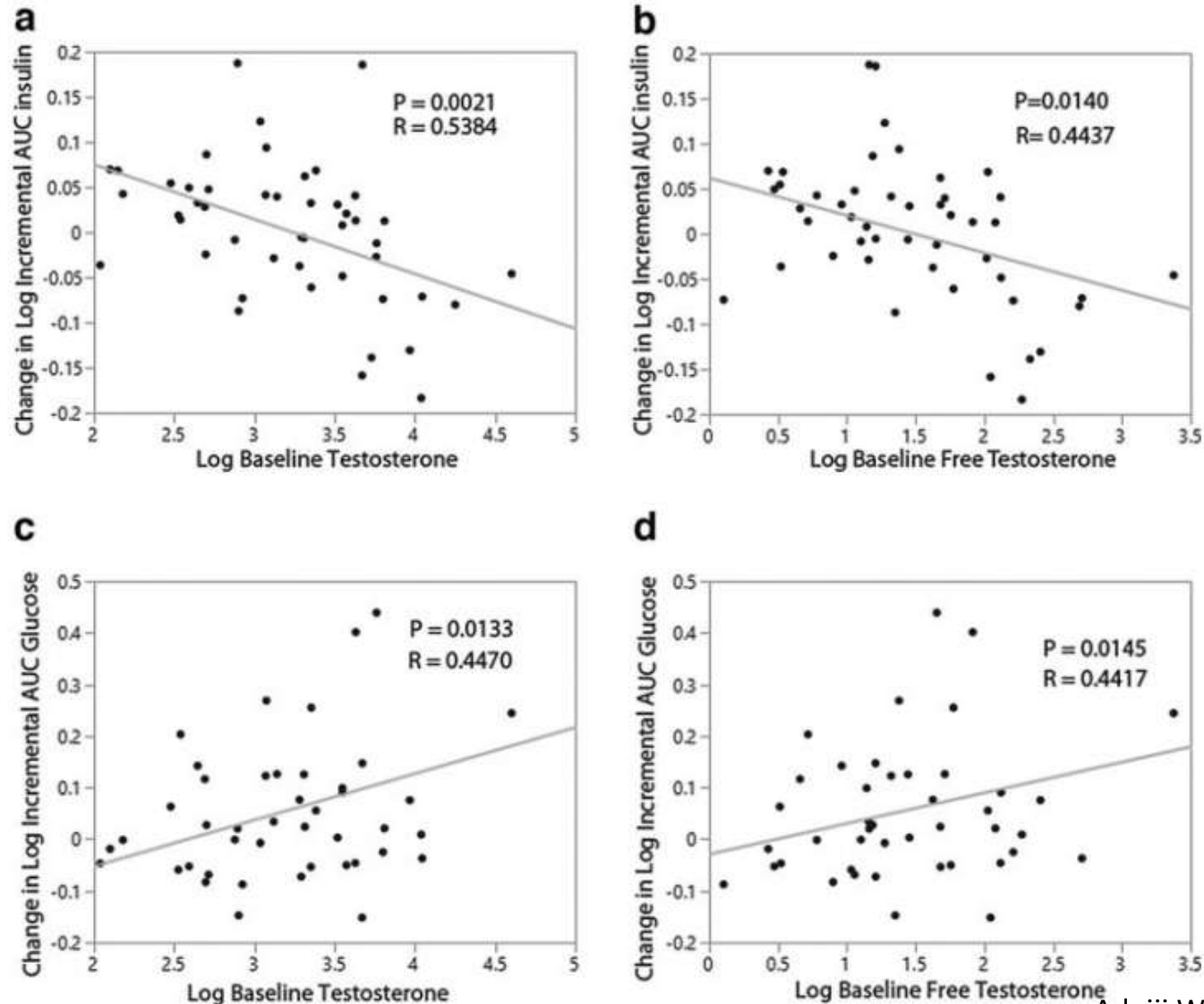
**FIG. 1.** AUC-Glucose in women with and without PCOS before and after 3 months of OC use. Values are geometric means (95% confidence interval). AUC, area-under-the-curve; OC, oral contraceptive; PCOS, polycystic ovary syndrome.

Adniji WOMEN'S HEALTH 2016; 25:638-45



# RELATION ENTRE LE TAUX BASAL D'ANDROGÈNES ET L'ASC DE L'INSULINE APRÈS 3 MOIS D'UTILISATION D'UNE COC À L'EE

**FIG. 2.** Relationship between baseline androgens and changes in incremental AUC-insulin and incremental AUC-glucose during 3 months of OC use. **(a)** Relationship between change in incremental AUC insulin and baseline total testosterone. **(b)** Relationship between change in incremental AUC insulin and baseline free testosterone. **(c)** Relationship between change in incremental AUC glucose and baseline total testosterone. **(d)** Relationship between change in incremental AUC glucose and baseline free testosterone.



Baisse de l'index de sensibilité à l'insuline avec l'élévation de la testostérone chez les femmes SOPK sous COC à l'EE

# INSULINO RÉSISTANCE ET DROVÉLIS®

---

- Effects on carbohydrate metabolism Glucose metabolism was evaluated through fasting plasma levels of glucose and glycated haemoglobin (HbA1c), response to oral glucose tolerance test (OGTT; by means of glucose and insulin plasma levels), C-peptide, and quantification of insulin resistance through the homeostatic model assessment method (HOMA-IR).101, 103 The fasting levels of glucose, HbA1c, C-peptide, and **insulin resistance (HOMA-IR) values did not change over time and did not differ significantly by treatment group. Similarly, glucose and insulin concentrations measured at different time points in the OGTT showed no remarkable differences or changes by treatment groups , the results showed that E4 15 mg/DRSP 3 mg has a neutral effect on glucose metabolism.**

*Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020;102(6):396-402*

*Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception. 2021;103(4):213-21*

# CONCLUSIONS

---

- Les femmes SOPK **doivent avoir une contraception** si nécessaire
- Le risque thromboembolique est plus élevé dans le SOPK donc **éviter les contraceptions avec EE<sup>2</sup>**
- Préférer **POP** ou un **estrogène métaboliquement neutre E2 E4**
- Les POP ne traitent pas les troubles du cycle et l'hyperandrogénie et engendrent une mauvaise persistance
- Les contraceptions hormonales avec estrogènes améliorent les symptômes du SOPK (hyperandrogénisme fertilité) si elles ne sont pas androgéniques éviter les progestatifs androgéniques **éviter le lévonorgestrel** préférer un progestatif anti androgène drospirénone.  
On peut y **adjoindre de la spironolactone** si nécessaire
- **Ne pas aggraver l'insulinorésistance éviter EE<sup>2</sup>**

**→ donc POP avec drospi (slinda<sup>®</sup>) ou E4N+DRSP (Drovelis<sup>®</sup>) si volonté de cycle et/ou hyperandrogénie(isme)**