



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Revue critique

Contrôle génique par l'estradiol, application à l'angioedème Implications en contraception et traitement de ménopause

Genomic effects of estradiol in Angioedema Implications for contraception and hormonal menopause treatment

A. Gompel

*Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Hôtel-Dieu de Paris, AP-HP, université Paris-Descartes,
1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France*

Reçu le 22 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008

Résumé

L'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie rare dont les types les mieux connus sont liés à des mutations sur le gène *SERPING1* codant pour le C1 inhibiteur. Les estrogènes sont connus depuis longtemps comme facteur aggravant ou déclenchant les poussées. Un type supplémentaire décrit depuis peu est appelé AOH « estrogénosensible » ou de type III. Les mécanismes physiopathologiques et les présentations cliniques polymorphes sont en cours de démemberment. Parmi les événements responsables de la symptomatologie liée à une production exagérée de bradykinine, la plupart des étapes sont des cibles moléculaires de l'estradiol. Les estrogènes, associés à leur récepteur, agissent comme facteurs de transcription en se liant à des séquences spécifiques des promoteurs. Ainsi, aussi bien le C1 inhibiteur que le facteur Hageman, le kininogène ou les kallikréines plasmatique et tissulaire, le récepteur B2 de la bradykinine et les enzymes impliquées dans leur dégradation peuvent être régulés par les estrogènes. Ces observations ont des conséquences immédiates pour les femmes atteintes d'AOH de type III, tout comme pour celles atteintes de formes plus classiques, la contre-indication de la prescription de contraception orale comportant des estrogènes. En revanche, les différents types de contraception progestative ou les dispositifs intra-utérins ne sont pas contre-indiqués. Le traitement hormonal classique de ménopause est contre-indiqué. Les progestatifs ou la tibolone peuvent être utiles chez les femmes symptomatiques.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The usual types I and II of hereditary angioedema (HAE) are related to mutations on the complement C1 inhibitor gene (*SERPING1*). These remain rare diseases and, in a certain number of cases, are worsened by estrogens. Another type has been described more recently and called "estrogen-dependent inherited form of angioedema" or type III. The clinical symptoms and the physiopathology are polymorphic. Deregulated bradykinin production is the common feature of HAE. Estrogens bind to specific receptors. The hormone-receptor complexes can activate the transcription of genes through binding to specific sequences of the DNA. Most of the steps are involved in bradykinin metabolism. Its production, the B2 receptor expression and its degradation can be controlled by estrogens at the molecular level. It was indeed shown that C1 inhibitor, the Hageman factor, kininogen, plasma and tissue kallikreins, B2 receptors and some enzymes involved in their catabolism are targets for the estrogens. These observations have some direct implications for contraception in the women with HAE. Estrogen containing pills are contra-indicated, whereas the various contraceptive progestins or IUD can be used. Concerning postmenopausal symptomatic women, estrogens are contra-indicated, whereas progestins and tibolone can help to alleviate the climacteric symptoms.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Angioedème ; Angioedème héréditaire ; Angioedème héréditaire estrogénosensible ; Estrogènes ; Ménopause

Keywords : Angioedema; Hereditary angioedema; Estrogen-dependent inherited form of angioedema; Menopause

Adresse e-mail : anne.gompel@hfd.aphp.fr.

0335-7457/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.allerg.2008.02.008

Pour citer cet article : Gompel A, Contrôle génique par l'estradiol, application à l'angioedème, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2008), doi:10.1016/j.allerg.2008.02.008

1. Introduction

L'angioedème héréditaire (AOH) des types I ou II est une maladie à prédominance féminine dont les épisodes peuvent être majorés par la prise exogène d'estrogènes. Cependant, l'existence de cas masculins et d'épisodes survenant en dehors des estrogènes attestent d'une physiopathologie plus polymorphe. La connaissance récente de l'angioedème de type III a encore renforcé la démonstration d'un effet éventuellement délétère des estrogènes dans cette pathologie. L'AOH de type III est, en effet, encore appelé « angioedème sensible aux estrogènes » par certains auteurs ou AOH avec C1 inhibiteur (C1Inh) normal par l'équipe allemande qui l'a décrit et en a une grande expérience [1]. Cette équipe rapporte dans une publication récente un ratio de 127 femmes pour 11 hommes [2].

Il semble cependant que les estrogènes ne soient pas des facteurs aggravants retrouvés dans tous les cas, mais qu'ils sont malgré tout susceptibles d'activer les crises comme en témoignent les majorations liées aux contraceptions estroprogestatives. Les facteurs de risque individuels des femmes atteintes d'AOH restent encore mal compris et seront certainement mieux appréhendés dans l'avenir. Quoi qu'il en soit, étant donné la physiopathologie des AOH que nous allons envisager, on comprend sans mal que les estrogènes soient des déclencheurs de crise dans un nombre important de cas, sans que l'on comprenne pourquoi ils ne le sont pas constamment.

2. Mode d'action des estrogènes

L'action des estrogènes dans les cellules est médiée par des protéines spécifiques, les récepteurs des estrogènes (ER). Ils sont au nombre de deux, codés par deux gènes différents, *ERα* et *ERβ*. Les deux récepteurs coexistent dans la plupart des tissus. Les fonctions du premier sont beaucoup mieux connues que celles du second qui semble pouvoir être un régulateur négatif des actions dépendantes d'*ERα*. L'*ERα* et l'*ERβ* sont coexprimés dans la plupart des tissus classiquement hormonodépendants (sein, endomètre, ovaire) mais aussi dans l'endothélium vasculaire, le système nerveux central et le système immunitaire. L'*ERβ* est préférentiellement exprimé dans le poumon, le colon, le tissu osseux et la sphère urogénitale.

Les ER sont des facteurs capables de réguler la transcription de gènes cibles, en se liant au niveau des

promoteurs. Ils comportent différents domaines fonctionnels. Du côté *N*-terminal, il existe une région d'activation de la transcription, AF-1 qui est cellule et promoteur spécifique, mais peu spécifique du ligand, un domaine de liaison à l'ADN, une zone de dimérisation et un domaine de liaison au ligand comportant le second site d'activation de la transcription, AF-2, ligand spécifique (Fig. 1). En présence de son ligand, le récepteur est activé, se dimérise et lie un site de l'ADN spécifique. Différentes zones de l'ADN sont capables d'accepter les complexes récepteurs-hormones. Les zones *estrogen responsive element* (ERE), encore appelées zones consensus, ont une structure en palindrome complémentaire des doigts de zinc du récepteur. Ces ERE ont une liaison directe avec les complexes hormone-récepteurs dimérisés et sont les plus spécifiques. Un complexe de transcription se lie alors pour activer la transcription du gène concerné. Dans la cellule, il existe des protéines qui sont en concentration variable et capables de moduler l'efficacité de transcription du complexe appelés coactivateurs et corépresseurs. Le complexe hormone-récepteur recrute des coactivateurs et d'autres protéines qui vont permettre l'acétylation des histones, la décondensation de la chromatine, la dissociation du nucléosome et le démarrage de la transcription. Selon le type de site et de complexe de transcription, seul l'estradiol, estrogène physiologique et des estrogènes puissants peut activer la transcription alors que dans d'autres cas, le ligand peut être un antagoniste partiel et devenir agoniste. D'autres sites de la chromatine sont aussi capables d'être activés par ER : les sites AP1 qui lient Fos et Jun peuvent, lorsque ces molécules sont liées, recevoir ER qui active la transcription. Ces deux types de sites lient habituellement deux molécules de ER. D'autres sites moins spécifiques existent, car pouvant aussi être activés par d'autres récepteurs des hormones stéroïdes, les sites sp1 et les sites dépendants de NFκB.

En plus de ces actions dites génomiques, il en existe d'autres appelées non génomiques. Les récepteurs ont des effets décrits dans le cytoplasme ou au niveau membranaire, notamment par le biais de kinases qui activent les récepteurs en présence ou en l'absence de leurs ligands. On décrit aussi des actions membranaires des estrogènes, notamment par l'intermédiaire d'un récepteur à protéine G, la GPR30. Ce récepteur est capable d'activer des métalloprotéases membranaires qui activent l'EGF lié à des héparanes (*heparan bound EGF*) qui va activer les voies de prolifération. Dans les cellules endothéliales, notamment ER, est associé à la fraction *caveolae*, qui est une fraction enrichie en cholestérol et glycosphingolipides

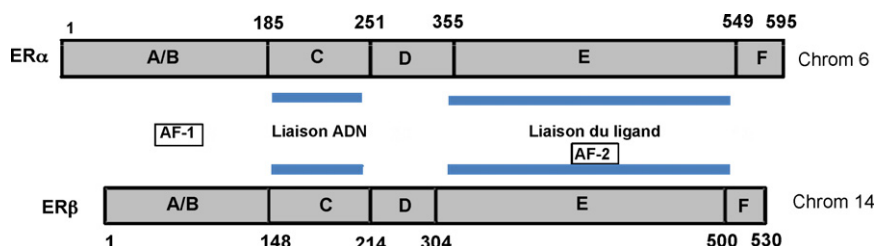


Fig. 1. Domaines des récepteurs des estrogènes.

contenant des complexes de signalisation comme Src, ras, des MAP kinases et des récepteur couplés aux protéines G [3].

3. Physiopathologie des AOH et lien avec les estrogènes

Le C1Inh est une serpine, inhibitrice de protéases dont la fonction est de contrôler l'activation de C1 en inactivant les protéases C1r et C1s, mais aussi celle du système contact et de la coagulation intrinsèque en interagissant avec la kallikréine plasmatique et le facteur Hageman ou facteur XII. Le facteur XII se lie à des surfaces négativement chargées et est autoactivé. Le facteur XII activé active la prékallikréine en kallikréine qui, devenue protéase active, clive le kininogène en bradykinine. La bradykinine se lie à son récepteur B2, la des-Arg9-bradykinine au récepteur B1. Vis-à-vis de la cible endothéliale, leur fonction se traduit par une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les deux kinines sont dégradées par trois enzymes, l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N ou kininase I et l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou kininase II (ECA).

4. Les estrogènes sont susceptibles d'interagir sensiblement à toutes ces étapes (Fig. 2)

4.1. Estrogènes et C1 inhibiteur

Les estrogènes sont sans doute capables de moduler les taux de C1Inh. Il n'a pas été décrit de sites ERE dans le promoteur du gène *SERPIN1*, mais des sites Sp1 [4]. Différentes publications ont rapporté une baisse des taux plasmatiques de l'antigénémie et de l'activité de C1Inh pendant la grossesse [5–7] et lors de la prise de contraceptifs oraux chez des femmes saines [8,9], suggérant une régulation négative par les estrogènes. À l'inverse, les androgènes induisent l'expression de C1Inh. Il existe une zone de régulation spécifique du récepteur des androgènes et des glucocorticoïdes dans le promoteur du gène *SERPIN1* dont la fonctionnalité n'a pas été formellement démontrée, mais qui explique sans doute la remontée des taux lors de la prescription d'un androgène. Il a

été aussi rapporté que les androgènes pouvaient induire l'expression et la sécrétion de C1Inh in vitro dans les deux lignées U937 (monocytoïde/histiocytoïde) et HepG2 [10].

4.2. Estrogènes et facteur XII

C'est probablement l'étape la mieux étudiée, en terme de mécanismes, grâce aux travaux de Citarella et al. [11–14]. Le promoteur du gène *F12* contient plusieurs séquences avec des propriétés ERE : en position –44/–31 un palindrome similaire d'un ERE, quatre hémisites EREs entre les nucléotides –1314 et –608. Chez le rat ovariectomisé, l'estradiol entraîne une stimulation de six-fois de l'efficacité de transcription du gène *F12*. Il a été aussi montré que la région ERE proximale du gène *F12* peut être inhibée par le facteur nucléaire NF- κ B qui exerce une action d'inhibition de la transcription liée à ER. De manière très intéressante, des mutations dans cette région du promoteur *F12* viennent d'être décrites dans des familles atteintes d'AOH de type III expliquant la perte d'inhibition du facteur XII aboutissant à une activation inhabituelle, notamment par ER [15].

Les estrogènes sont aussi capables de moduler la transcription des protéines du système kallikréine/kinine. Il existe des séquences ERE et PRE dans le gène humain codant pour l'un ou l'autre des produits du système kallikréine pancréatique et rénal [16]. De plus, la kallikréine est exprimée dans les cancers hormonodépendants, de l'endomètre, de l'ovaire et du sein [17]. Et les niveaux de la protéine et du transcrit codant pour la kallikréine sont diminués par l'ovariectomie, alors que l'administration d'estrogènes restaure les taux de kallikréine [18]. L'induction de la transcription du kininogène par les estrogènes a été montrée dans le foie de rat [19]. De plus, les estrogènes peuvent potentialiser l'activité des kinines générées par l'activité kallikréine sur le kininogène en diminuant l'activité de la kininase II ou ECA [20].

Par ailleurs, l'expression du récepteur B2 de la bradykinine est dépendante des estrogènes chez le rat [18]. Les estrogènes induisent les récepteurs B2 à long terme chez le rat ; ils auraient aussi un effet à très court terme en potentialisant l'action de la bradykinine, comme cela a été montré dans les coronaires humaines sur la vasodilatation induite par l'estradiol [21].

5. Conséquences en contraception

Les pilules estroprogestatives contiennent toutes un estrogène de synthèse, l'éthinyl estradiol (EE) dont la dégradation est plus lente que celle de l'estradiol, molécule endogène sécrétée par l'ovaire ; et qui est relativement stocké dans les microsomes hépatiques.

L'EE est associé à un progestatif de synthèse dont la nature influence la potentialité relative de la contraception. Les progestatifs norstéroïdes sont relativement androgéniques et génèrent des associations de potentialité variable. Quelques associations utilisent des progestatifs d'autres classes pharmacologiques qui n'ont pas de potentialité androgéniques, comme l'acétate de cyprotérone, la drospirénone ou l'acétate de chlormadinone. Ces associations sont donc beaucoup plus

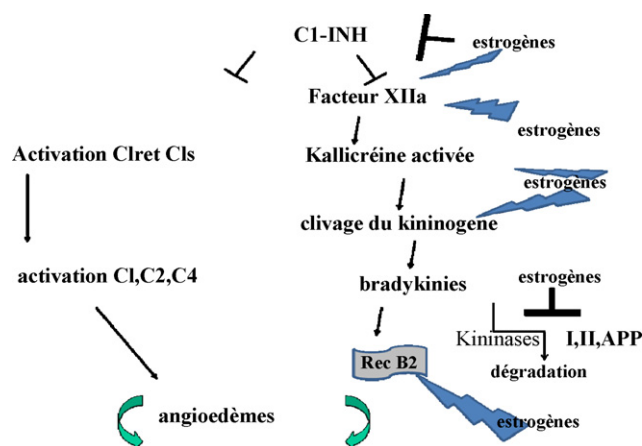


Fig. 2. Estrogènes et activation de la production ou du catabolisme des kinines pathologiques dans l'angioedème.

estrogéniques et sont d'ailleurs indiquées chez les femmes ayant des signes d'hyperandrogénie. Les pilules estroprogestatives ne sont pas indiquées chez les femmes porteuses d'AOH.

5.1. Contraceptions progestatives

5.1.1. Différents progestatifs peuvent être utilisés en contraception.

Les norstéroïdes sont des dérivés de la norméthyltestostérone. À fortes doses (10 mg/j), ils sont puissamment antigonadotropes, c'est-à-dire capables de freiner la sécrétion de LH et de FSH et donc la croissance folliculaire et la sécrétion d'estradiol. Du fait de leur structure, ils sont aussi un peu androgéniques. Deux produits sont encore commercialisés en France, le Lynestrérol (Orgamétril®) et l'acétate de Norethistérone (Primolut Nor®). Au plan théorique, ils sont tout à fait indiqués car les plus antiestrogènes de toutes les préparations contraceptives. Il n'y a pas de données autres que très sporadiques sur l'utilisation de ces deux produits chez des femmes atteintes d'AOH. Comme limite à l'emploi de ces produits, on retiendra les signes éventuels d'hyperandrogénie et dysmétaboliques qui peuvent apparaître chez certaines femmes. Cependant, ceux-ci sont moindres qu'avec le Danatrol® qui est un androgène. Il est cependant difficile d'imaginer associer les deux types de molécules.

Les norstéroïdes à faible dose sont appelés microprogestatifs. Ils sont très partiellement antigonadotropes à ces doses (20 fois plus faibles) et donc peuvent créer une relative inflation estrogénique. La dernière-née, Cérazette®, est plus antigonadotrope que les précédentes. Il n'y a pas de données avec Cérazette®. En revanche, une équipe française a rapporté la normalisation de l'activité du C1Inh après arrêt des estroprogestatifs et peut-être encore plus, en utilisant un autre microprogestatif, la norgestriénone [22].

Ces différentes molécules ont une AMM en contraception alors que les autres classes de progestatifs, bien qu'employés en France depuis de nombreuses années, n'ont pas cette indication.

5.1.1.1. Les pregnanes. Ce sont l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) et l'acétate de cyprotérone (Androcur®).

Le Lutéran® est assez antigonadotrope et bénéficie d'une expérience de plus de 25 ans en contraception des femmes à risque vasculaire et métabolique [23–27]. Il est habituellement bien supporté et peut être a priori utilisé dans l'AOH bien qu'une évaluation systématique soit nécessaire.

L'acétate de cyprotérone est un antiandrogène puissant habituellement employé dans le traitement de l'hyperandrogénie clinique. Il est très puissamment antigonadotrope et donc habituellement associé à une substitution estrogénique, sauf dans certaines indications, comme le lupus systémique [23,28]. L'acétate de cyprotérone est traditionnellement déconseillé dans l'AOH, en raison de son effet antiandrogène. Il s'agit en fait surtout de son utilisation combinée avec l'EE qui en fait une association très estrogénique qui est donc très différente, en terme de retentissement biologique et clinique [28]. Il y a peu de données avec l'Androcur®, seul à 50 mg [29]. Nous évaluons cette molécule chez des femmes atteintes d'AOH et

d'hyperandrogénie clinique, mais il est trop tôt pour adopter une recommandation.

5.1.1.2. Les Norpregnanes. L'acétate de Nomégestrol (Lutenyl®) et la promégestone (Surgestone®) sont des dérivés des pregnanes. Ils sont utilisés sans AMM dans la contraception des femmes ayant une maladie estrogénodépendante et/ou une contre-indication aux estrogènes de synthèse [24,30]. Ils peuvent être utilisés aussi chez les femmes atteintes d'AOH a priori avec une évaluation systématique nécessaire.

L'association d'un autre stéroïde de synthèse avec le Danatrol® peut sans doute en rendre la tolérance, notamment hépatique plus difficile.

5.1.1.3. Dispositifs intra-utérins (DIU). Il existe des DIU au cuivre et un contenant du levonorgestrel (Mirena®). Il n'y a pas de contre-indication théorique à l'emploi de stérilets chez les femmes atteintes d'AOH, mais il n'y a pas eu d'évaluation de leur tolérance. Mirena® délivre de faibles quantités de progestatif inférieures ou égales à un microprogestatif oral. Il peut donc être responsable aussi d'inflation estrogénique. Son intérêt clinique principal est l'existence de ménorragies.

6. Conséquences pour le traitement de ménopause

Le traitement hormonal de ménopause comportant estrogène et progestatif peut déclencher des poussées. En cas de signes climactériques, il n'y a pas de contre-indication à utiliser, soit de la progestérone, soit de la tibolone qui est un progestatif norstéroïde utilisé en seconde ligne dans le traitement de la ménopause chez des femmes ayant des mastodynies ou des métrorragies et a l'intérêt d'être androgénique [31]. Cependant aucune évaluation n'a vraiment été faite.

7. Conclusions

Les différentes formes d'AOH ont en commun une exacerbation possible par les estrogènes. Ces molécules sont, en effet, capables de stimuler différentes étapes biologiques impliquées dans la genèse des crises d'œdèmes. Les conséquences cliniques sont à prendre en compte, notamment en matière de contraception chez ces femmes jeunes.

Références

- [1] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213–7.
- [2] Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987–92.
- [3] Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005;67:335–76.
- [4] Zahedi K, Prada AE, Davis 3rd AE. Transcriptional regulation of the C1 inhibitor gene by gamma-interferon. *J Biol Chem* 1994;269:9669–74.
- [5] Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:412–3.
- [6] Halbmayer WM, Hopmeier P, Mannhalter C, Heuss F, Leodolter S, Rubi K, et al. C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost* 1991;65:134–8.

- [7] Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res* 1981;23:453–5.
- [8] Laurell CB, Rannevik G. A comparison of plasma protein changes induced by danazol, pregnancy, and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:719–25.
- [9] Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980;96:762–9.
- [10] Falus A, Feher KG, Walcz E, Brozik M, Füst G, Hidvegi T, et al. Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines-I. Androgens and gamma-interferon stimulate the biosynthesis and gene expression of C1 inhibitor in human cell lines U937 and HepG2. *Mol Immunol* 1990; 27:191–5.
- [11] Citarella F, Misiti S, Felici A, Aiuti A, La Porta C, Fantoni A. The 5' sequence of human factor XII gene contains transcription regulatory elements typical of liver specific, estrogen-modulated genes. *Biochim Biophys Acta* 1993;1172:197–9.
- [12] Citarella F, Misiti S, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids* 1996;61:270–6.
- [13] Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995;136:5076–83.
- [14] Citarella F, Ravon DM, Pascucci B, Felici A, Fantoni A, Hack CE. Structure/function analysis of human factor XII using recombinant deletion mutants. Evidence for an additional region involved in the binding to negatively charged surfaces. *Eur J Biochem* 1996; 238:240–9.
- [15] Cichon S, Martin L, Hennies H-C, Muller F, van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79: 1098–104.
- [16] Murray SR, Chao J, Lin FK, Chao L. Kallikrein multigene families and the regulation of their expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl. 6):S7–16.
- [17] Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids. *Clin Chem* 2007;53:1423–32.
- [18] Madeddu P, Emanuelli C, Song Q, Varoni MV, Demontis MP, Anania V, et al. Regulation of bradykinin B2-receptor expression by oestrogen. *Br J Pharmacol* 1997;121:1763–9.
- [19] Chen LM, Chung P, Chao S, Chao L, Chao J. Differential regulation of kininogen gene expression by estrogen and progesterone in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1992;1131:145–51.
- [20] Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995;346:89–90.
- [21] Barton M, Cremer J, Mugge A. 17Beta-estradiol acutely improves endothelium-dependent relaxation to bradykinin in isolated human coronary arteries. *Eur J Pharmacol* 1998;362:73–6.
- [22] André F, Veyseyre-Balter C, Rousset H, Descos L, André C. Exogenous oestrogen as an alternative to food allergy in the aetiology of angioneurotic oedema. *Toxicology* 2003;185:155–60.
- [23] Gompel A, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Contraception in the woman with lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venerol* 1988;115:367–72.
- [24] Gompel A. Contraceptions in women with contra-indication to estrogen-progestins. *Rev Prat* 1995;45:2431–4.
- [25] Gompel A, Pellissier C, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Hormones and lupus. *Rev Med Interne* 1985;6:543–52.
- [26] Péllissier C, Blacker C, Feinstein MC, Cournot A, Denis C. Antiovaratory action of chlormadinone acetate. *Contracept Fertil Sex* 1994;22:37–40.
- [27] Péllissier C, Basdevant A, Conard J, Egloff M, Husson T, Guyenne TT. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. (A gynecoenocrine, metabolic and vascular study). *Contracept Fertil Sex* 1987;15:45–54.
- [28] Gompel A, Carpentier S, Frances C, Piette J-C. Risk of venous thromboembolism and oral contraceptives. *Lancet* 2002;359:1348–9.
- [29] Jamin C, Intrator L, Laurent J, Lagrue G. Cyproterone acetate is not effective in the prevention of hereditary angioneurotic edema. *Presse Med* 1985;14:1559–60.
- [30] Jamin C, Batallan A, Madelenat P. Antigonadotropic effects of a 19-nor-progesterone derivative: the example of nomegestrol acetate. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:70–81.
- [31] Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, Licht P, Doinghaus K, Rubbert A, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clin Endocrinology (Oxf)* 2007;66:180–4.