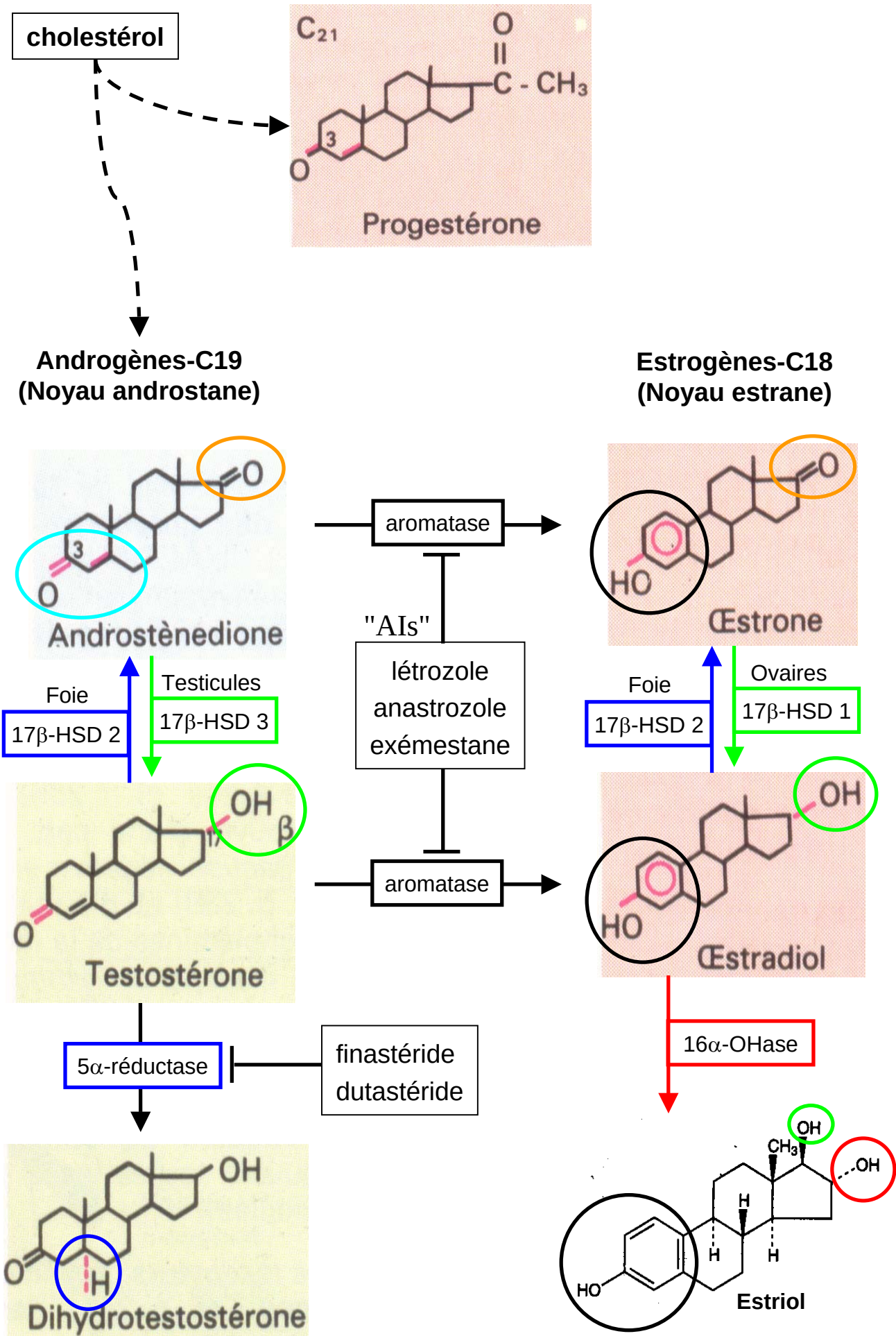


Structure et synthèse des stéroïdes sexuels naturels



18-aldehyde group protects against 11 β HSD action

11-keto group (conversion by type II 11 β HSD) inactivates glucocorticoids and mineralocorticoids

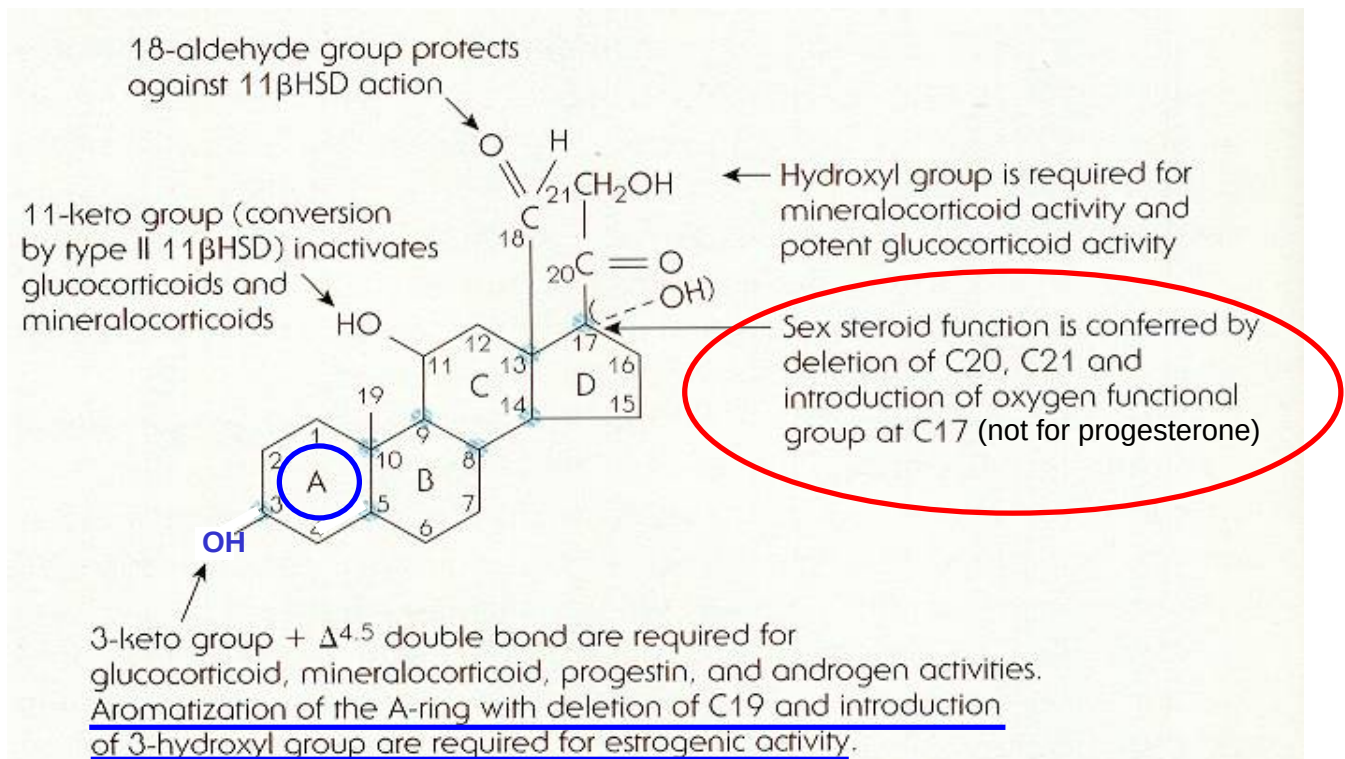
Hydroxyl group is required for mineralocorticoid activity and potent glucocorticoid activity

Sex steroid function is conferred by deletion of C20, C21 and introduction of oxygen functional group at C17 (not for progesterone)

3-keto group + $\Delta^{4,5}$ double bond are required for glucocorticoid, mineralocorticoid, progestin, and androgen activities. Aromatization of the A-ring with deletion of C19 and introduction of 3-hydroxyl group are required for estrogenic activity.

Chemical structure of a steroid molecule with annotations:

- 18-aldehyde group protects against 11 β HSD action
- 11-keto group (conversion by type II 11 β HSD) inactivates glucocorticoids and mineralocorticoids
- Hydroxyl group is required for mineralocorticoid activity and potent glucocorticoid activity
- Sex steroid function is conferred by deletion of C20, C21 and introduction of oxygen functional group at C17 (not for progesterone)
- 3-keto group + $\Delta^{4,5}$ double bond are required for glucocorticoid, mineralocorticoid, progestin, and androgen activities. Aromatization of the A-ring with deletion of C19 and introduction of 3-hydroxyl group are required for estrogenic activity.



Androgènes

Production de testostérone par les cellules de Leydig = ~4-10 mg/jour (chez l'adulte)

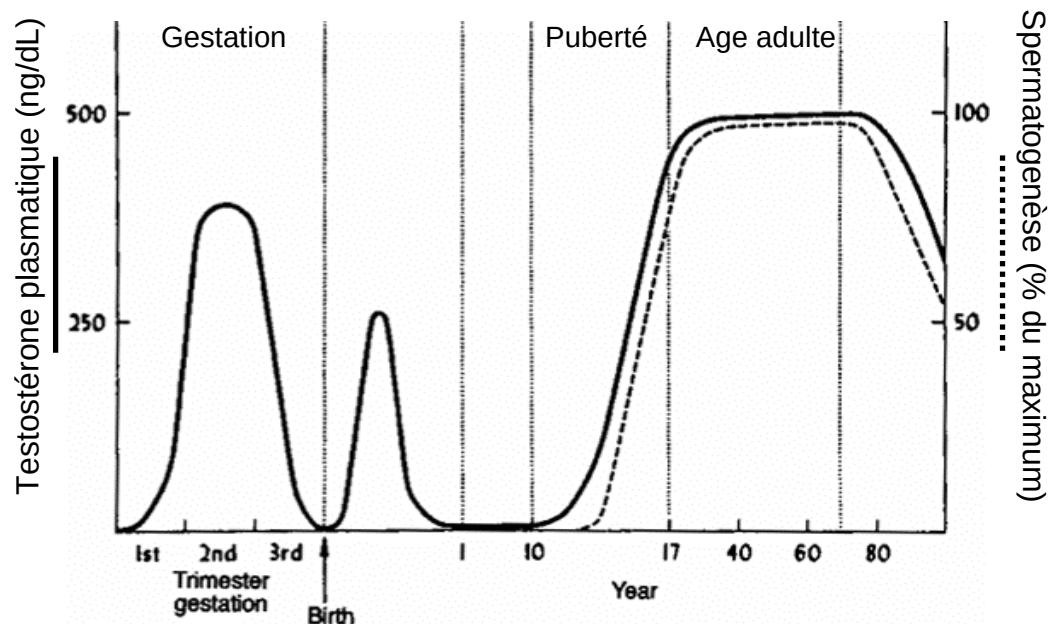
Plasma : Concentration ~ 5 ng/mL

Liaison à la SHBG (65%) et à l'albumine (33%)

Transformation locale en estradiol

Transformation en dihydrotestostérone (DHT)

Dégradation hépatique en androstènedione => $T_{1/2}$ ~20 minutes => testostérone inactive p.o.



Mécanismes d'action

Les effets de la testostérone et de la DHT sont dus à l'activation du récepteur aux androgènes

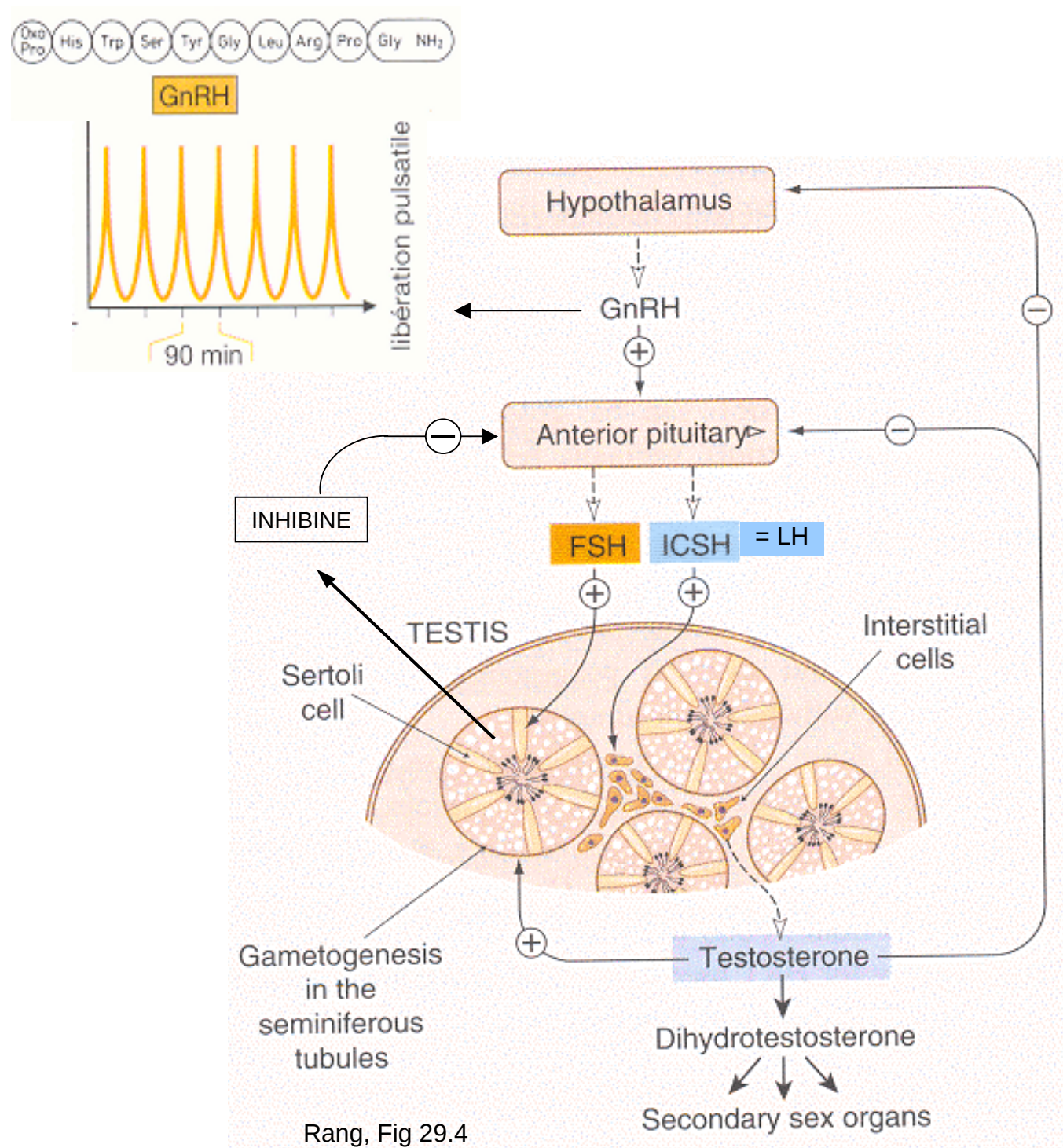
Affinité DHT > testostérone ; corépresseurs / coactivateurs distincts tissu-spécifiques.

Les oestrogènes formés à partir de la testostérone agissent via les récepteurs $ER\alpha$ et $ER\beta$.

(impliqués dans l'ossification des épiphyses, la stimulation de la minéralisation osseuse, et le rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire)

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire

À partir de la puberté



Effets des androgènes

Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse

Testostérone : différenciation des canaux de Wolf en épидидymes, canaux déférents...

DHT : différenciation du sinus uro-génital => phénotype masculin

Effets gamétotropes

indispensables, mais pas suffisants, pour la spermatogenèse (FSH aussi indispensable)

rôle dans la maturation des spermatozoïdes au niveau de l'épididyme

Effets virilisants

développement et maintien des caractères sexuels masculins primaires et secondaires

ex: stimulation lente de la croissance prostatique chez l'homme adulte (DHT)

=> hypertrophie bénigne de la prostate vers 50-60 ans

Ra(ndrogénique) : évalué en comparant l'effet d'une substance test à celui de la testostérone sur le volume de la prostate et des vésicules séminales chez le rat castré

Effets anabolisants

hypertrophie musculaire (hypertrophie des fibres musculaires, pas de prolifération)

augmentation de la croissance staturale suivie de la fusion des cartilages de conjugaison

hypertrophie rénale

stimulation de l'érythropoïèse

Rm(yotrope) : évalué en comparant l'effet d'une substance test à celui de la testostérone sur le volume du muscle « elevator ani » chez le rat castré

Effets sur le comportement

stimulation de la libido

Effets sur l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Testiculaire

stimulation du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et LH

=> atrophie testiculaire si concentrations > physiologiques

Index anabolisant $Q = R_m / R_a$: ~1 pour les androgènes
 >>1 pour les anabolisants dérivés des androgènes

Dérivés semi-synthétiques des androgènes

Testostérone inactive p.o. => gel cutané

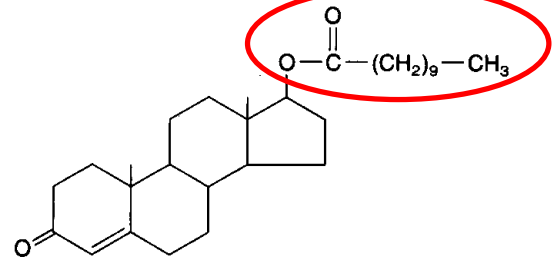
DHT = androstanolone => gel cutané

Modification de synthèse

- modifier le métabolisme hépatique => administration p.o. et/ou action prolongée

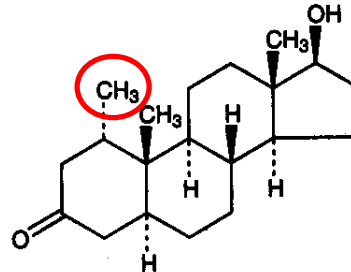
- **dérivés 17 β -esters de la testostérone :**

- undécanoate de testostérone, p.o.



- mélange de décanoate, isocaproate, propionate et phénylpropionate de testostérone
: solution huileuse, IM

- **1-méthyl DHT = mestérolone : p.o.**



- **dérivés 17 α -alkylés de la testostérone (abandonnés) :**

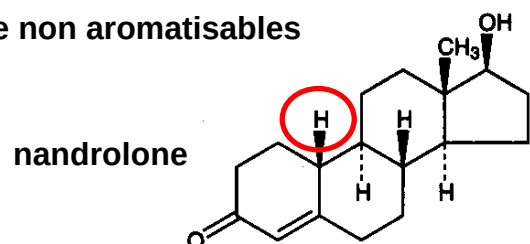
=> métabolisme hépatique ralenti, mais toxicité hépatique (cholestatiques)

- modifier l'indice Q (dissociation des actions androgéniques et anabolisantes)

- **dérivés 17 α -alkylés de la DHT (Q~3-30); abandonnés (cholestase, cancer du foie)**

- **dérivés 17 β -esters de la 19-nortestostérone non aromatisables**

nandrolone décanoate, IM ; Q=9



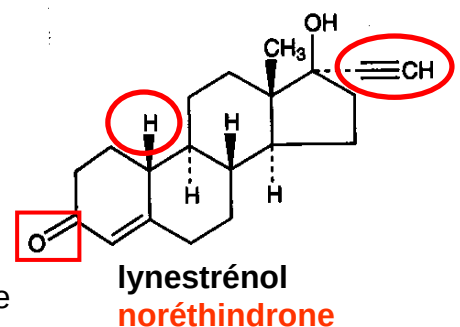
- développer des progestagènes

- **dérivés 17 α -alkylés de la 19-nortestostérone :**

$C \equiv CH$: noréthistérone = noréthindrone

éthinyloestrénol = lynestrénol

Attention à l'action androgène et anabolisante résiduelle



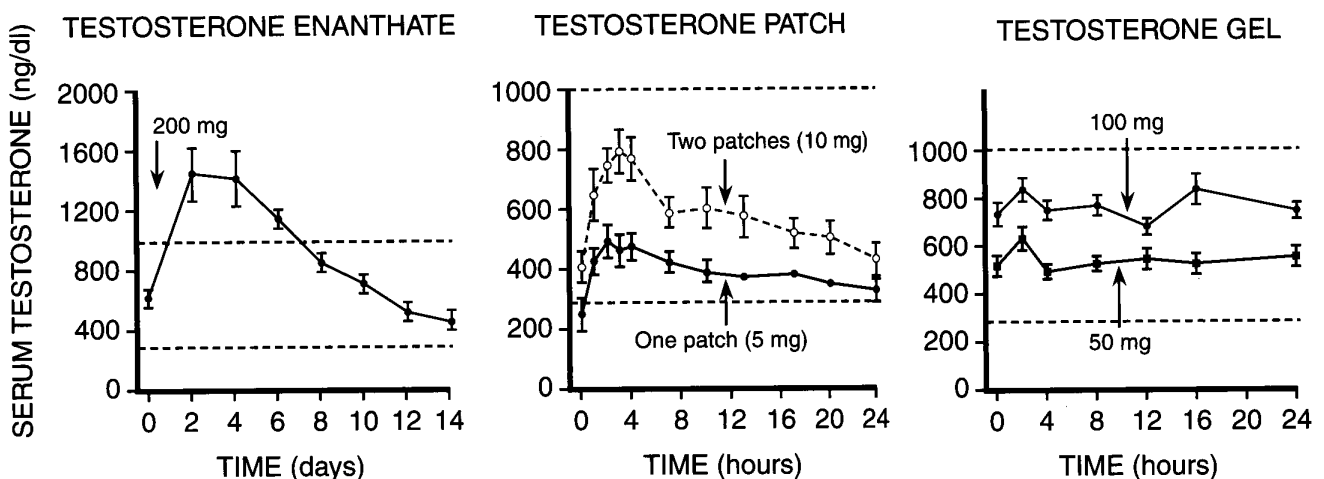
Utilisation thérapeutique des androgènes et anabolisants

Thérapie substitutive pour hypogonadisme masculin

testostérone, DHT gel transcutanés ou dérivés IM

Pas d'effet secondaire si dose physiologique; ne restaure pas la spermatogenèse.

- **avant la puberté** : ttt à l'âge supposé de la puberté, mais tenir compte de la taille !
si retard de croissance par déficit en GH, d'abord ttt GH, puis testostérone
- **adultes** : adapter la dose selon concentrations plasmatiques de testostérone atteintes



Goodman & Gilman's : Fig 59-7

Traitement anabolisant

Indications : anémie de l'insuffisance rénale chronique, anémie aplastique

cachexie, cancer : nandrolone decanoate : Efficacité ?

comme anti-cancéreux

Contre-indications : grossesse, troubles hépatiques, cancer de la prostate

Usage illicite pour amélioration des performances sportives

doses 20-30 x supérieures aux doses substitutives

risque cardiovasculaire, choléstase, cancer du foie, atrophie testiculaire, acné

NB : L'utilisation de DHEA comme cure de jouvence est déconseillée

(efficacité non démontrée, effets secondaires bien démontrés)

cfr Folia Pharm. 30, 6 (Juin 2003)

Médicaments de l'impuissance

Causes de l'impuissance

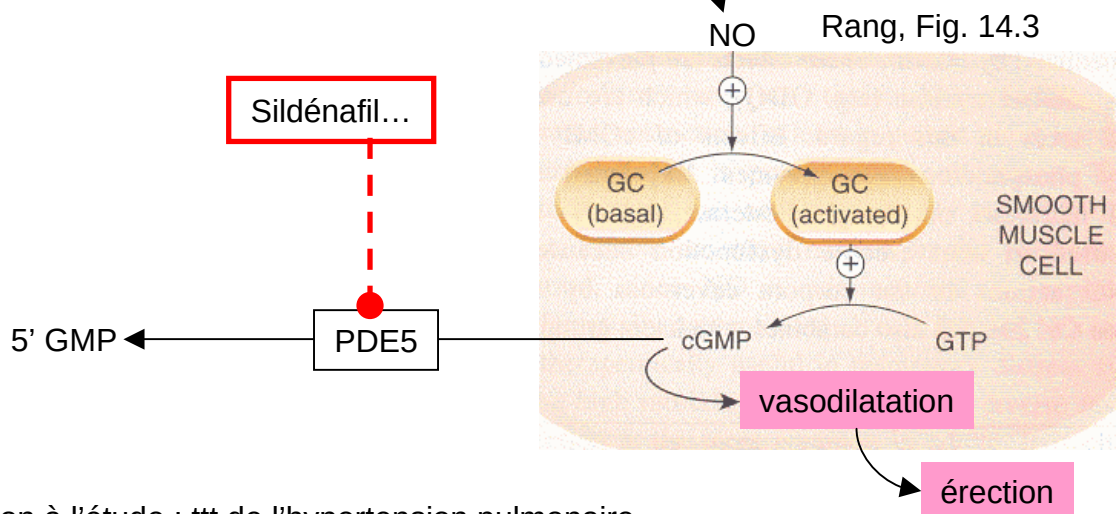
hyperprolactinémie, hypogonadisme, neuropathie, artériopathie
 effet secondaire de certains médicaments
 psychogène

Traitements

- causal si hypogonadisme, hyperprolactinémie...
- Injection intracaverneuse de PGE₁ = alprostadil : 5-20 µg / injection
 risque de priapisme
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5)**
 sildénafil, vardénafil : rapport dans l'heure qui suit la prise
 tadalafil : durée d'action prolongée, rapport dans les 12 heures suivant la prise

Pharmacodynamie

Inhibition de la dégradation du GMP cyclique par la phosphodiesterase 5 (PDE5)
 => érection uniquement en cas de stimulation sexuelle



Indication à l'étude : ttt de l'hypertension pulmonaire

Effets secondaires

liés à vasodilatation dans d'autres organes : céphalées, flush, troubles visuels
 Priapisme (rare), Dyspepsie, nausées, vertiges

Interactions médicamenteuses / Contre-indications

risque d'hypotension grave si ttt avec dérivés nitrés ou molsidomine (potentialisation)
 angor instable, insuffisance cardiaque majeure
 Métabolisé par CYP3A4 => prudence si ttt avec inhibiteurs du CYP3A4
 (cimetidine, ketoconazole, indinavir...)
 contre-indiqué si risque de priapisme augmenté (drépanocytose, leucémies...)

Anti-androgènes

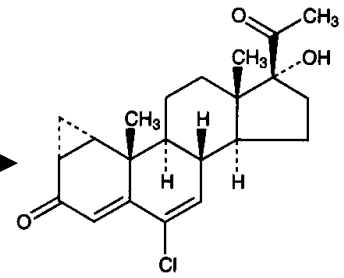
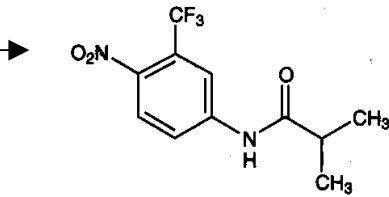
Chimie

les progestagènes et les estrogènes inhibent l'axe HHtesticulaire

stéroïde : acétate de cyprotérone

non stéroïdes : flutamide

bicalutamide



Pharmacodynamie

agonistes partiels du récepteur à la testostérone => déplacement de la DHT de son récepteur

Indications

Acétate de cyprotérone (2-10 mg / j):

puberté précoce idiopathique des deux sexes

début de traitement du cancer de la prostate par analogues de la GnRH

hirsutisme androgéno-dépendant chez la femme (ovaires polykystiques)

ssi tumeur androgénosécrétante préalablement exclue.

substitution hormonale chez la femme, en association avec le valérate d'estradiol

Association acétate de cyprotérone + ethinylestradiol : uniquement si cycles réguliers

acné androgénique résistant aux ttt habituels

pas de grossesse

alopécie androgénique chez la femme

Flutamide / bicalutamide :

traitement du cancer de la prostate (associé à un analogue de la GnRH à durée d'action prolongée => inhibition des effets de la GnRH)

Effets secondaires : gynécomastie, bouffées de chaleur, toxicité hépatique

azoospermie (acétate de cyprotérone)

Interactions médicamenteuses

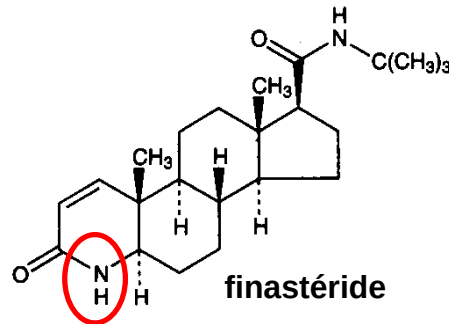
Flutamide / bicalutamide renforcent parfois l'action des anticoagulants oraux

Contre-indication : grossesse !

Inhibiteurs de la 5 α -réductase

Chimie

finastéride et dutastéride



Pharmacodynamie

Inhibition de la conversion de la testostérone en DHT par la 5 α -réductase

=> inhibition des effets de la DHT uniquement

Indication (Cfr Folia Pharmacotherapeutica Décembre 2003)

- **Hypertrophie bénigne de la prostate si volume > 40 ml avec troubles de la miction**

si symptômes occlusifs importants => chirurgie

sinon traitement médical ou pas de ttt.

Premier choix = ttt symptomatique avec α_1 -bloquant (tamsulosine, alfuzosine)

=> relaxation du sphincter du col de la vessie, pas d'effet sur le volume prostatique

Deuxième choix: finastéride p.o. 5 mg/j (PROSCAR^R)

dutastéride p.o. 0.5 mg/j (AVODART^R)

Attendre 6 mois avant de juger l'efficacité du ttt.

Diminue le risque de cancer de la prostate

MAIS diminution de ~50% des concentrations d'antigène prostatique spécifique (PSA)

=> risque de diagnostic tardif du cancer de la prostate ?! (mais valeur du test ?)

=> augmentation de la proportion de cancers avancés au moment du diagnostic

cfr NEJM 349 : 215-224 et 297-299 (17 juillet 2003)

Effets secondaires : Gynécomastie, troubles sexuels (impuissance...) chez 1% des patients

Tératogènes ! => préservatif si rapport avec femme sans contraception

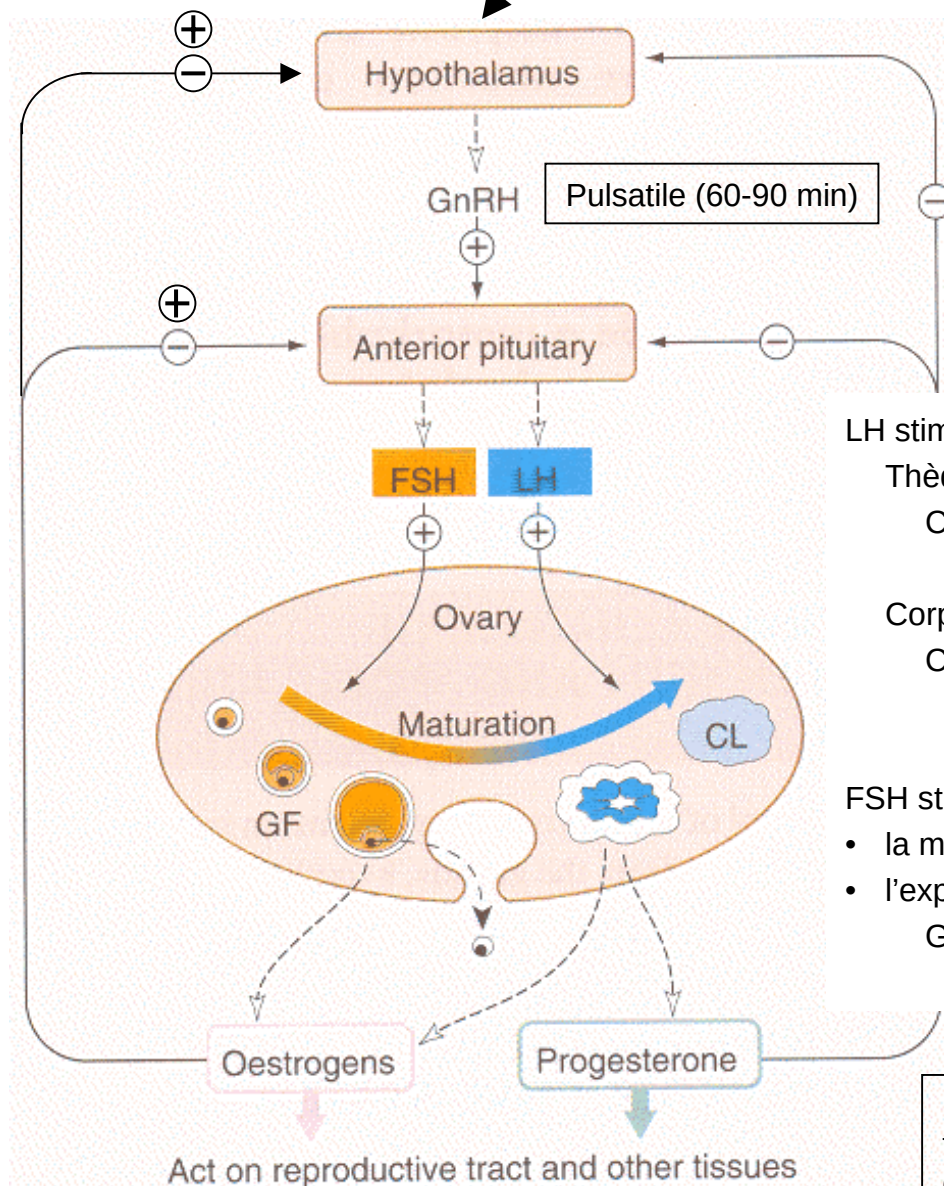
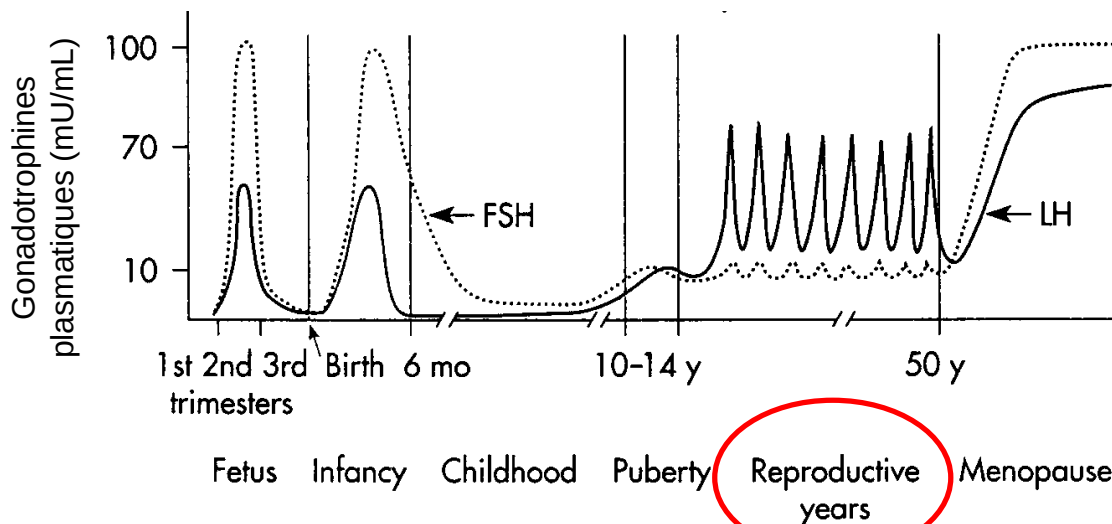
ne pas manipuler les tablettes sans gants si grossesse

- **Adénocarcinome prostatique hormono-dépendant :**

n'est pas une indication pour les inhibiteurs de la 5 α -réductase

=> chirurgie... + castration médicale avec analogues de la GnRH +/- anti-androgène

L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien



Rang
Fig 29.1

LH stimule la stéroïdogénèse :

Thèque

Cholestérol $\Rightarrow$ Testostérone
androstènedione

Corps jaune

Cholestérol $\Rightarrow$ Progestérone
Testostérone
Estradiol

FSH stimule

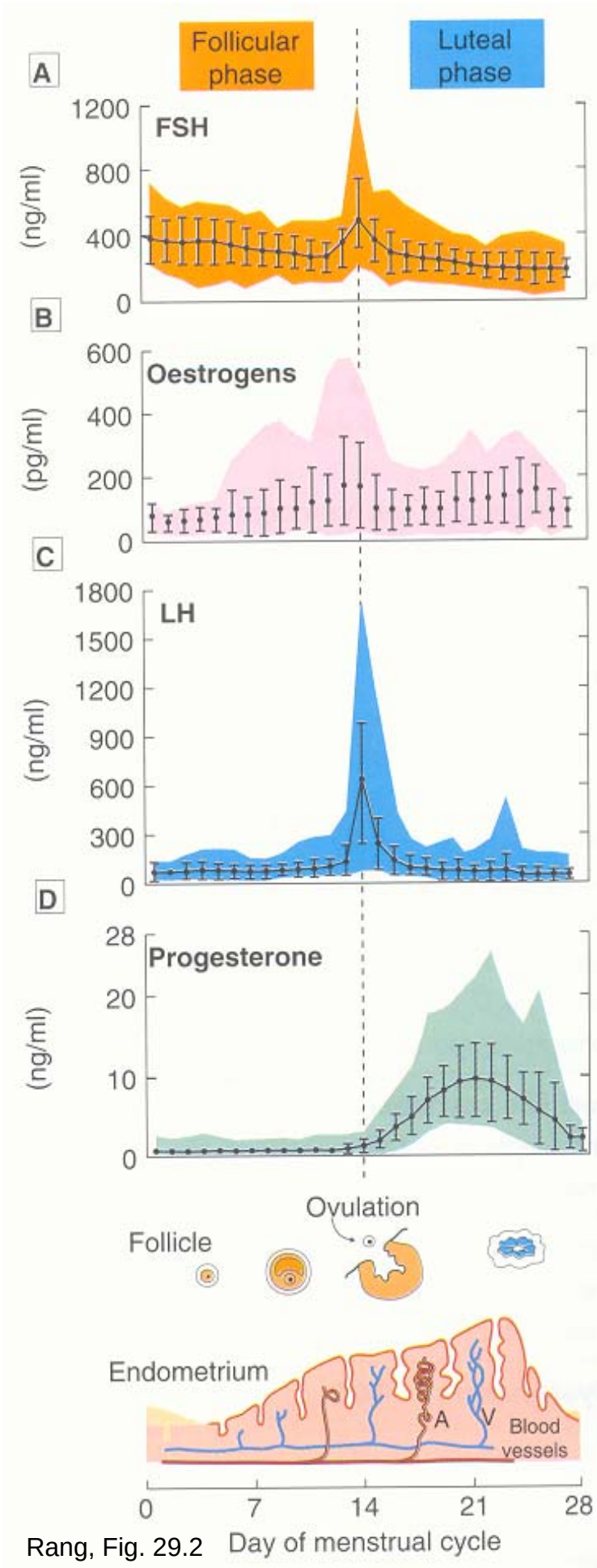
- la maturation du follicule
- l'expression de l'aromatase

Granulosa

Testostérone $\Rightarrow$ Estradiol

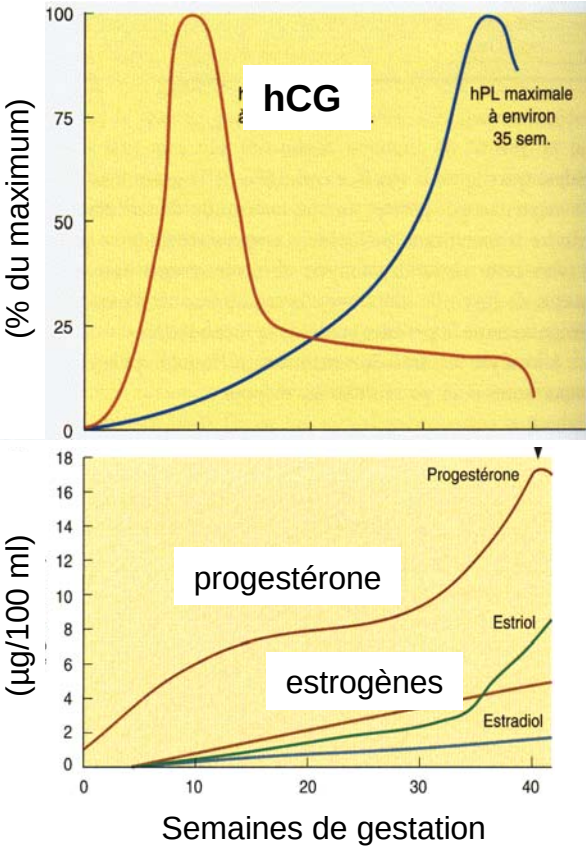
Les ovaires libèrent aussi une faible quantité de testostérone dans la circulation (250 μ g/jour)

Cycle ovarien et utérin



Rang, Fig. 29.2

Profil hormonal de la gestation



- + modifications de
- la glaire cervicale
 - la température corporelle

Estrogènes

17 β -estradiol, estriol, estrone

Lié à la SHBG et à l'albumine ~97%

Source des estrogènes endogènes

Avant la ménopause :

production par les follicules ovariens, variable au cours du cycle

Pendant la grossesse :

production par le placenta à partir des androgènes surrénaliens foetaux

Après la ménopause :

production par conversion de l'androstènedione, surtout dans la graisse

=> taux variables selon le degré d'obésité

Mécanisme d'action des estrogènes

Les estrogènes agissent en se liant aux récepteurs ER α (classiques) et ER β .

Ils modifient l'expression de gènes cibles => effets génomiques.

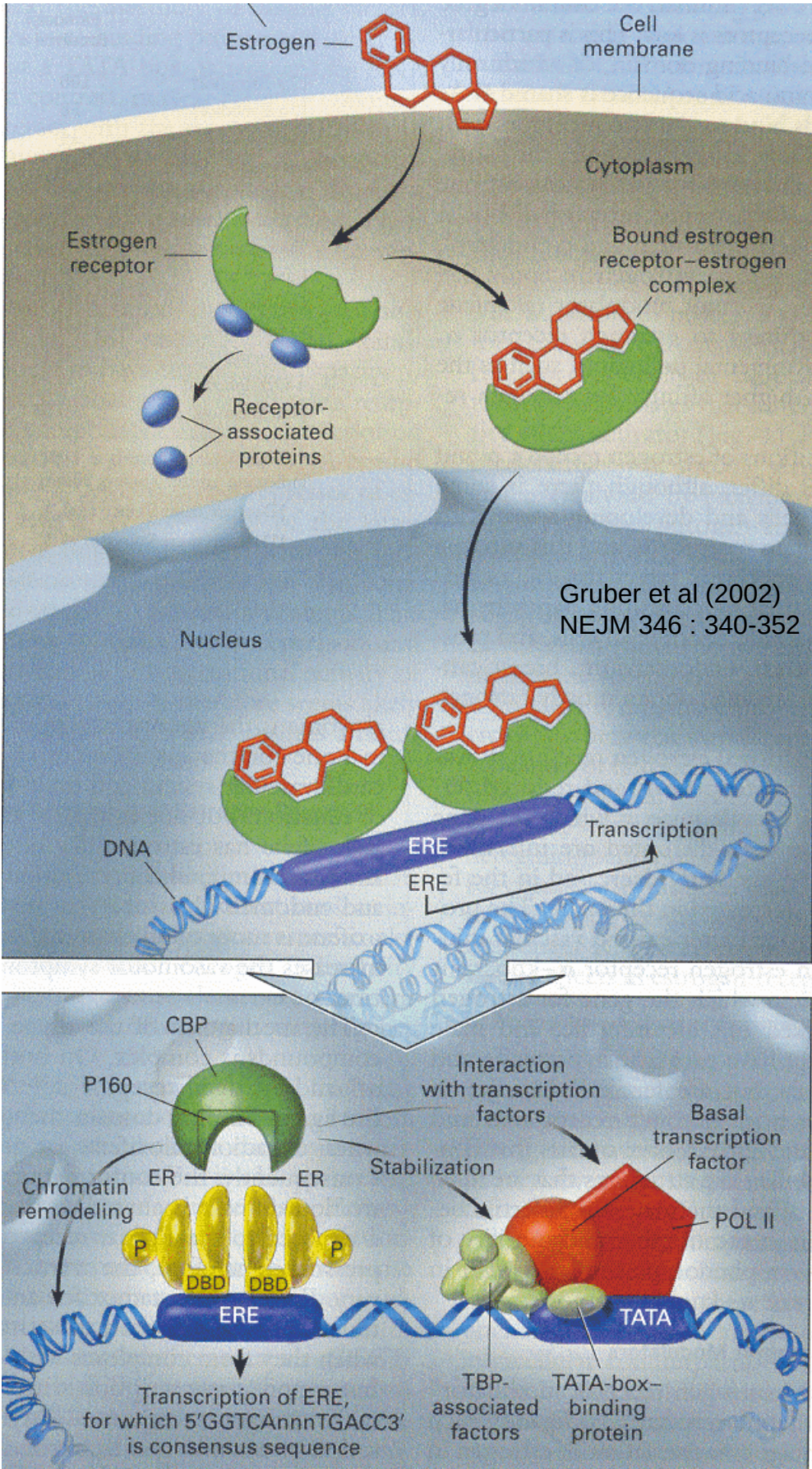
Tissus cibles classiques (ER α) : Endomètre, glande mammaire, placenta, foie, SNC,
système cardiovasculaire, os, stroma ovarien, thèque folliculaire

Tissus cibles non-classiques (ER β) : Prostate, spermatides, système uro-génital, poumon,
reins, muqueuse intestinale, granulosa du follicule ovarien

Affinité relative de divers ligands des récepteurs ER α et ER β .

LIGAND	ESTROGEN RECEPTOR α	ESTROGEN RECEPTOR β
17 β -Estradiol†	100	100
17 α -Estradiol†	58	11
Estriol†	14	21
Estrone†	60	37

Mécanisme d'action des estrogènes



Mécanisme d'action des estrogènes

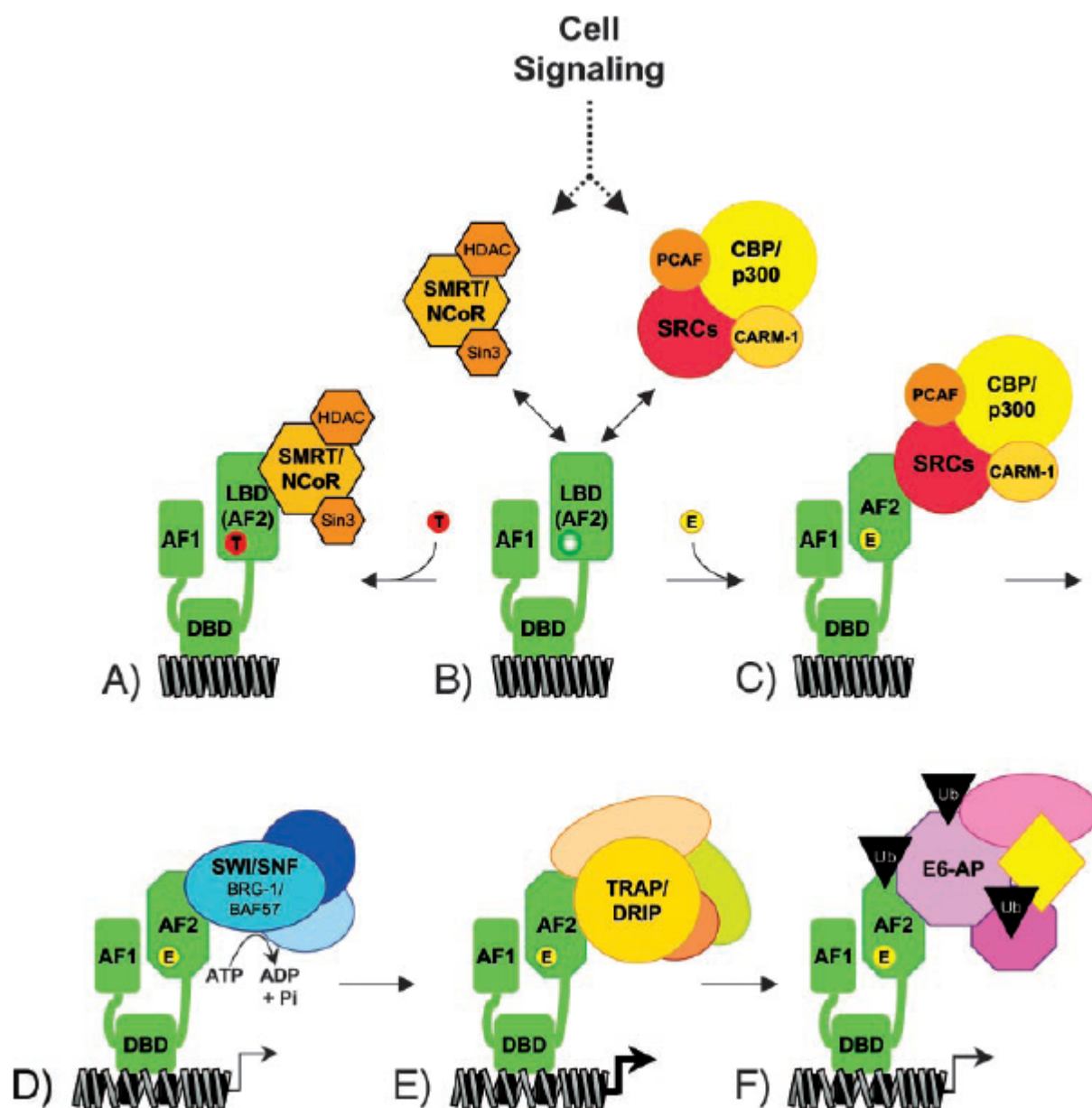


FIG. 1. Model of nuclear receptor-dependent gene expression. This represents a hypothetical schematic of the exchange of coregulators involved in activation of a gene by a steroid hormone receptor, such as ERα. Coactivators and corepressors exist in complexes in the cell and do not appear to bind to receptor as monomers. A, In the presence of antiestrogens, such as tamoxifen (T), the receptor interacts with a complex of corepressor proteins, including SMRT and/or NCoR, that maintains the gene in an inactive state. B, In the unliganded state, ERα may bind to either corepressor or coactivator complexes. Intracellular signaling can influence the extent of interaction with these complexes and therefore the relative magnitude of basal receptor activity: less activity when bound to corepressor complexes and more activity when the equilibrium is shifted to coactivator complex interaction. C–E, When estrogen (E) activates the receptor, a series of coactivator complexes bind and exchange in a programmed sequence to deliver functions needed to activate the gene (see series of reactions, panels C–E). This arguably involves the sequence of histone acetylation (or other modifications) carried out by histone acetylases (CBP/p300 and SRCs), followed by a complex containing BRG-1/BAF57, which unwinds DNA and remodels the chromatin, followed by a complex involved in initiation of transcription. These early complexes all may include SRC-1 or one of the other members of the SRC-1 family. After initiation, reinitiation/maintenance of transcription is carried out by TRAP220 and the TRAP/DRIP complex of proteins, which, in turn, interact with RNA polymerase II itself. F, Finally, coactivator complexes and the receptor itself are turned over at the promoter by proteasome-dependent processes. The presence of protein complexes containing ubiquitin ligases, such as E6-AP and MDM2, which polyubiquitinate proteins and target them for degradation by the 26S proteasome, have been noted. The turnover leads to down-regulation of receptor/coactivator levels, but this turnover also is required for efficient continued transcription of the gene. DBD, DNA-binding domain; HDAC, histone deacetylase; Ub, ubiquitin.

Effets des estrogènes

Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse

semblent important pour la différenciation des gonades primitives en ovaires

(souris ER α / β double KO => cellules type « Sertoli » dans les ovaires)

Effets gamétotropes

rôle dans la maturation du follicule et l'ovulation (ER β)

Effets proliférateur sur l'endomètre (phase folliculaire du cycle)

Effets féminisants

développement et maintien des caractères sexuels féminins primaires et secondaires

-stimulation de la croissance de l'utérus, du vagin et des glandes accessoires

-croissance des glandes mammaires à la puberté (canaux galactophores)

-modifications bassin, peau et phanères

Effets sur le comportement : stimulation de la libido ?

Effets métaboliques

augmentation de la croissance staturale suivie de la fusion des cartilages de conjugaison

inhibition des effets de la PTH => diminution de la résorption osseuse

augmentation de la masse de tissu adipeux

foie : synthèse de protéines exportées = CBG, TBG

angiotensinogène, rénine

facteurs de coagulation, α lipoprotéine

augmentation des VLDL et triglycérides circulants

augmentation du rapport HDL/LDL cholestérol (effet anti-athérogène)

Effets sur l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien

rétrocontrôle négatif à faible concentration sur la sécrétion de GnRH et LH

=> suppression de l'ovulation (contraception hormonale)

rétrocontrôle positif à forte concentration => pic de LH préovulatoire

Effets des estrogènes (2)

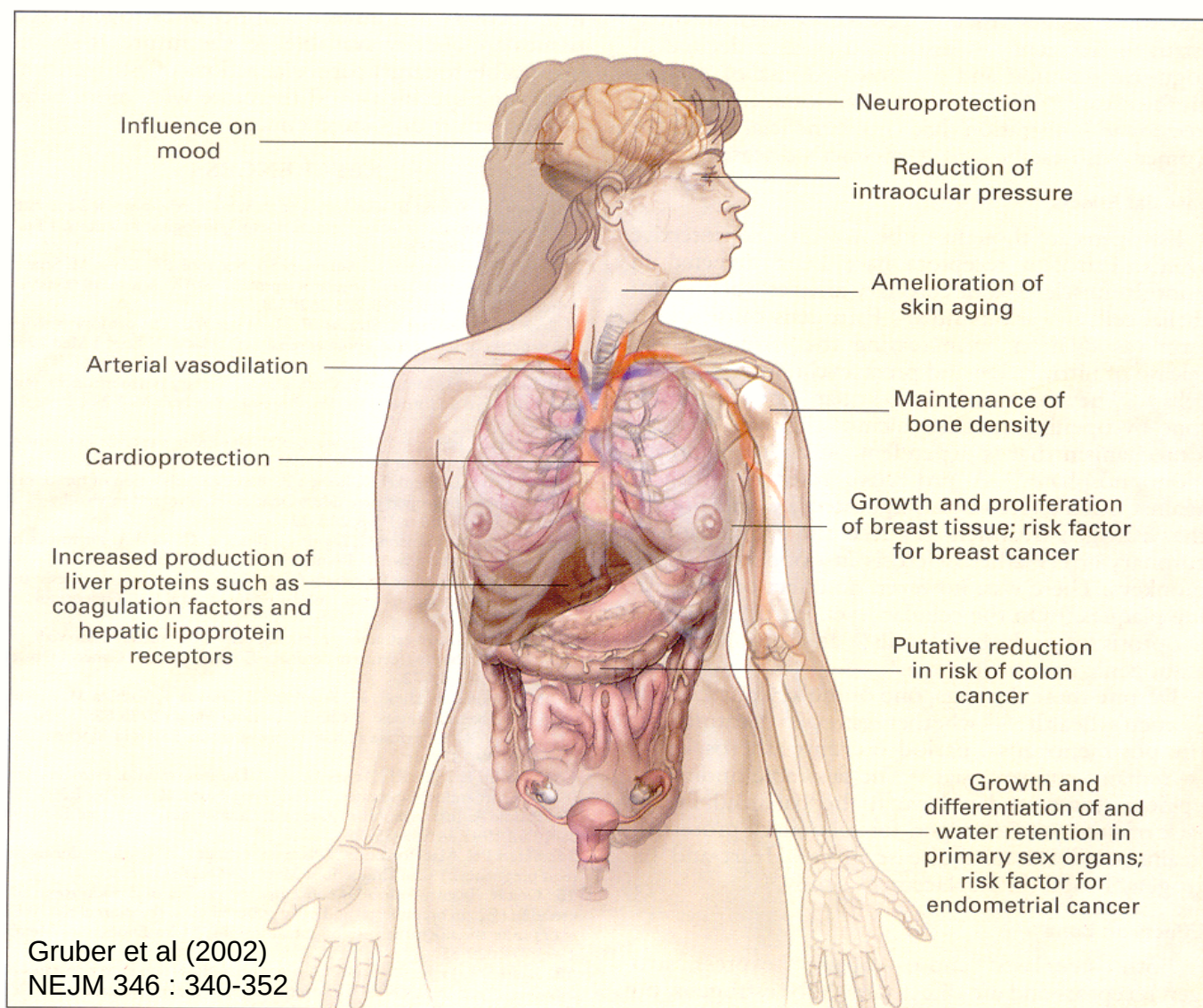


Figure 5. Effects of Estrogens in Different Organ Systems.

Estrogens have neuroprotective effects and reduce perimenopausal mood fluctuations in women. In the eye, estrogens lower intraocular pressure.⁷⁵ Estrogens are arterial vasodilators and may have cardioprotective actions. In the liver, estrogens stimulate the uptake of serum lipoproteins as well as the production of coagulation factors. Estrogens also prevent and reverse osteoporosis and increase cell viability in various tissues. In addition, estrogens stimulate the growth of endometrial and breast tumors. Estrogens may protect against colon cancer, since colon cancer appears to be less likely to develop in postmenopausal women who are receiving estrogen-replacement therapy than in women who are not receiving this therapy. When applied topically, estrogens increase skin turgor and collagen production and reduce the depth of wrinkles.

Estrogènes naturels et synthétiques

Estrogènes naturels :

Effet de premier passage hépatique si p.o. => administration parentérale préférable

estradiol : p.o., gel cutané, implants sous-cutanés

estriol : p.o., en crème vaginale

Estrogènes naturels conjugués -esters d'estrogènes naturels :

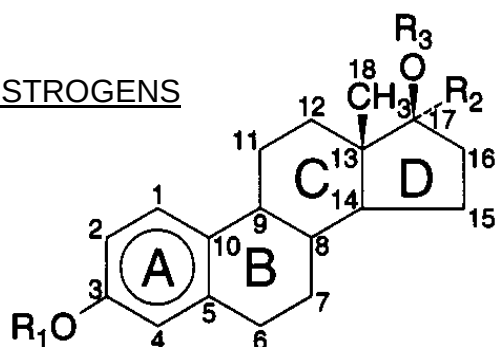
administration (p.o.), nasale, transdermique, gel cutané, implants SC

Phyto-estrogènes (isoflavones): beaucoup moins efficaces que les estrogènes

Estrogènes de synthèse : nombreux composés à structure stéroïde

Éthinylestradiol = composé le plus utilisé dans les préparations estroprogestatives à action contraceptive; Effet de premier passage réduit => plus actif p.o.

STEROIDAL ESTROGENS



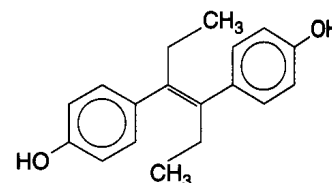
Derivative	R ₁ (3-)	R ₂ (17α-)	R ₃ (17β-)
Estradiol	—H	—H	—H
Estradiol valerate	—H	—H	—C(=O)(CH ₂) ₃ CH ₃
Estradiol cypionate	—H	—H	—C(=O)(CH ₂) ₂ —
Ethinyl estradiol	—H	—C≡CH	—H
Mestranol	—CH ₃	—C≡CH	—H
Quinestrol		—C≡CH	—H
Estrone	—H	—*	=O*
Estrone sulfate	—SO ₃ H	—*	=O*
Equilin†	—H	—*	=O*

*Designates C 17 ketone.

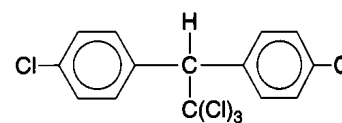
†Also contains 7, 8 double bond.

NONSTEROIDAL COMPOUNDS WITH ESTROGENIC ACTIVITY

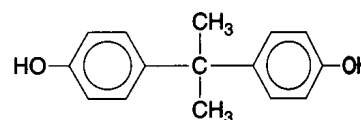
Diethylstilbestrol



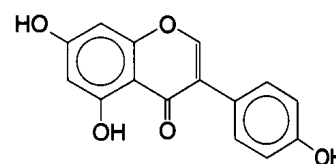
p, p'-DDT



Bisphenol A



Genistein



Utilisation thérapeutique des estrogènes

Indications

- **Thérapie substitutive pour hypogonadisme primaire**

ethinylestradiol pdt 21 j + progestatif de j12 à j21 (si estradiol seul => cancer endomètre !)

=> induction d'un cycle utérin + dvpt des caractères sexuels primaires et secondaires

Pas d'effet secondaire si dose physiologique ; ne restaure pas l'ovulation.

- **Thérapie substitutive chez la femme ménopausée** (cfr plus loin)
- **contraception orale** (jamais sans progestagène !) (cfr plus loin)

Effets secondaires

- augmentation du risque thromboembolique (dès le début du ttt, lié à la dose d'estrogène)
- augmentation du risque de cancer de l'endomètre si pas de progestatif associé
- augmentation du risque de cancer du sein (proportionnel à la durée du traitement)

historique : augmentation de la fréquence des cancers du vagin chez les jeunes filles dont la mère a été traitée au diéthylstilbestrol pdt 1^{er} trimestre de la grossesse (années 1950).

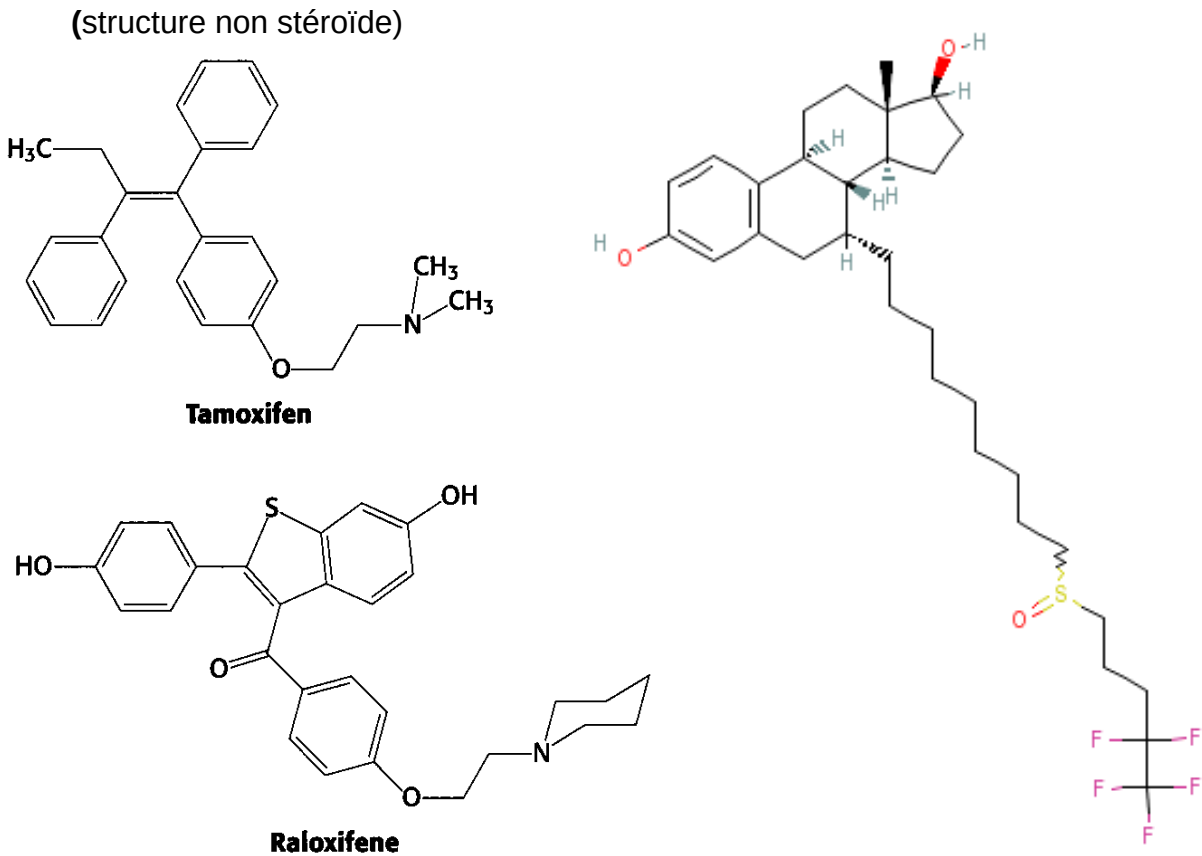
Contre-indications

- cancer du sein, antécédents personnels thrombo-emboliques.
- grossesse, insuffisance hépatique grave
- relatives : diabète, endométriose, hypertension, hypertriglycémie...

Modulateurs sélectifs et antagonistes purs des récepteurs aux estrogènes

Chimie : SERM = "Selective ER modulator"

Fulvestrant



Pharmacodynamie

Selon les tissus, les SERM sont agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs aux estrogènes. Par contre, le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux estrogènes.

Affinité relative de divers ligands des récepteurs ERα et ERβ.

LIGAND	ESTROGEN RECEPTOR α	ESTROGEN RECEPTOR β
17β-Estradiol†	100	100
Tamoxifen‡	4	3
Raloxifene‡	69	16
Genistein‡	4	87

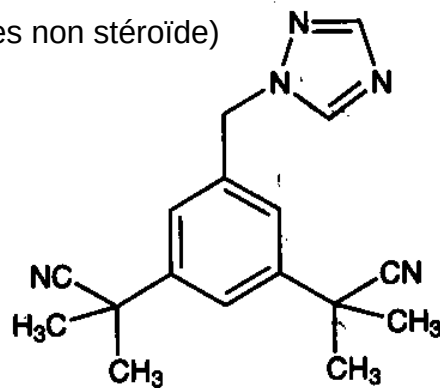
	Sein	Endomètre	Os	Lipides plasmatiques
Tamoxifène	antagoniste	agoniste partiel	agoniste partiel	agoniste partiel
Raloxifène	antagoniste	antagoniste	agoniste	agoniste

Inhibiteurs de l'aromatase

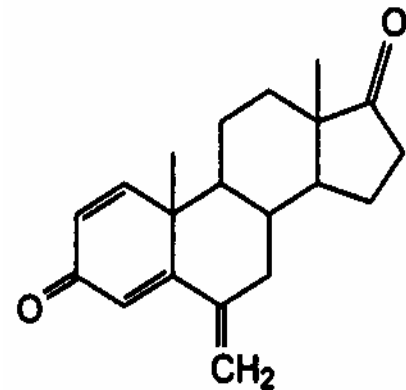
létrozol

(structures non stéroïde)

anastrozol



exemestane



Mécanisme d'action des SERM

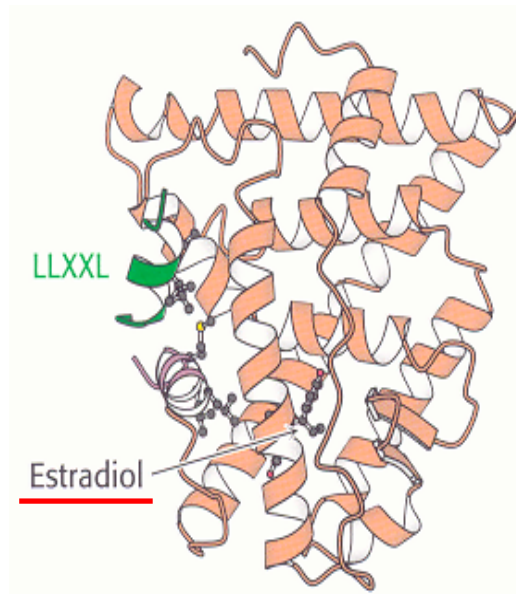


FIGURE 31.25 Coactivator–nuclear hormone receptor interactions.

The structure of a complex between the ligand-binding domain of the estrogen receptor with estradiol bound and a peptide from a coactivator reveals that the Leu-X-X-Leu-Leu (LXXLL) sequence forms a helix that binds in a groove on the surface of the ligand-binding domain.

Biochemistry
Berg, Tymoczko, Stryer

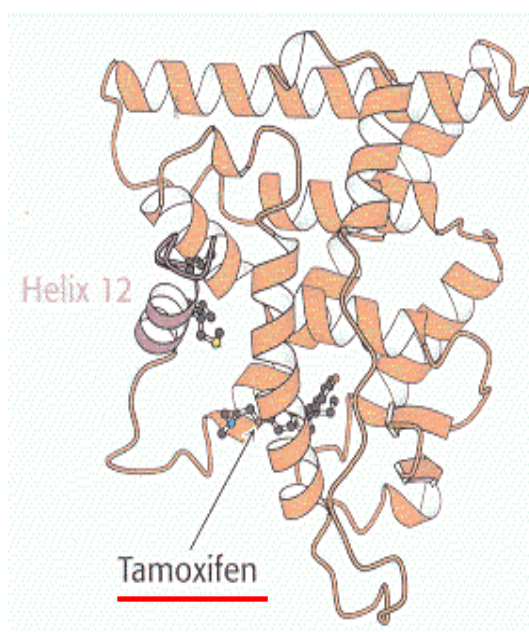


FIGURE 31.27 Estrogen receptor–tamoxifen complex. Tamoxifen binds in the pocket normally occupied by estrogen. However, part of the tamoxifen structure extends from this pocket, and so helix 12 cannot pack in its usual position. Instead, this helix blocks the coactivator-binding site.

Mécanisme d'action des estrogènes

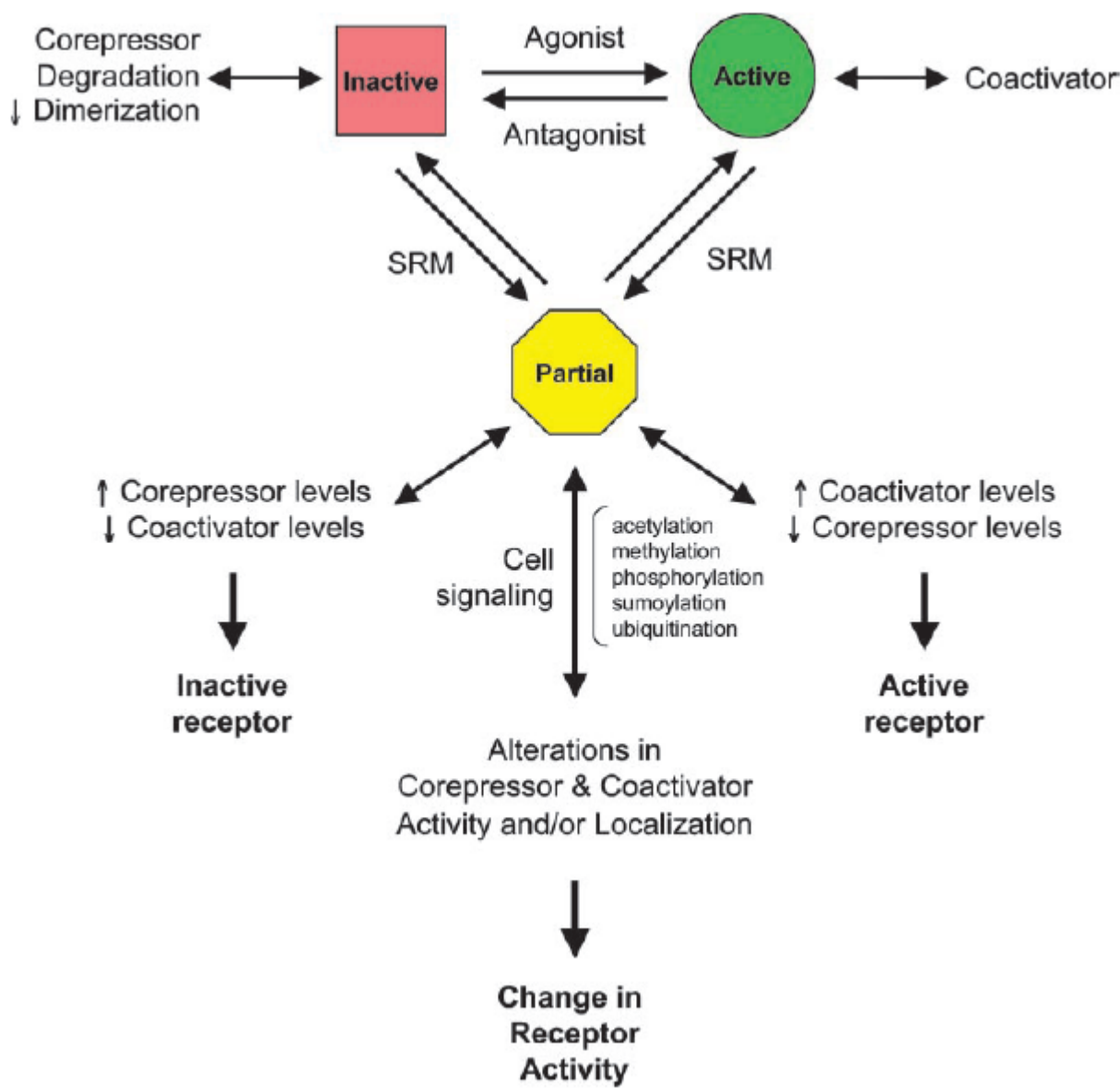


FIG. 2. Model of the contribution of co-activators and corepressors to relative SRM agonist/antagonist activity. In the presence of agonist, nuclear receptors in the active conformation interact well with coactivators and are transcriptionally active. In the presence of antagonist, receptors adopt an inactive conformation and preferentially interact with corepressors, resulting in loss of transcriptional activity. In the presence of SRMs, nuclear receptors adopt a con-

formation intermediate between the active and inactive states and therefore have the potential to interact with either coactivators or corepressors and exert partial activity. The activity of SRM-occupied receptors depends on the relative expression of coactivators and corepressors in a given cell environment and the effect of cell signaling on coregulator subcellular localization and/or activity.

SERM, fulvestrant et inhibiteurs de l'aromatase

Indications

1. traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant (métastaté ou localement avancé) chez la femme ménopausée.

autre choix thérapeutique : analogues GnRH

Efficacité : Tamoxifène $\leq$ inhibiteurs aromatase $\sim$ Fulvestrant

Problèmes de compliance à long terme

Tamoxifène (20 mg/j p.o.)

métabolisé en 4-OH-tamoxifène plus actif dont $T_{1/2} \sim 4-11$ jours

prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque élevé ?

efficacité diminuée après 5 ans de ttt, suite à modification d'expression des ER.

intérêt de passer à l'exemestane après 3 ans de ttt au tamoxifène ?

(cfr NEJM (2004) 350 : 1081-1092)

Inhibe aussi la résorption osseuse (MAIS l'ostéoporose n'est pas une indication)

Torémifène ttt du cancer du sein métastaté ER+ chez femme ménopausée

Anastrozol, létrozole, exemestane (admin. p.o. 1x/j)

ttt du cancer du sein métastaté ER+ chez femme ménopausée = premier choix

Fulvestrant : si progression sous tamoxifène ou Inhib Arom (ou CI) (IM 1x/mois)

2. prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée si risque important

Raloxifène (admin. p.o., $T_{1/2} \sim 28$ heures)

=> augmentation de la masse osseuse => inhibition du risque de fractures vertébrales

(cfr cours de pharmacothérapie de la ménopause et de l'ostéoporose)

Effets secondaires : tous => exacerbation des symptômes de la ménopause

tous sauf inhibiteurs de l'aromatase => risque thrombo-embolique x 2-3

Tamoxifène, Torémifène => hyperplasie de l'endomètre (cancer x 2-3)

Raloxifène => crampes jambes

Inhibiteurs aromatase (fulvestrant ?) : ostéoporose

Progestérone

Synthèse et sécrétion

premier produit de la stéroïdogénèse au départ du cholestérol

source : cortex surrénal, ovaires, placenta

liaison à l'albumine plasmatique

métabolisme hépatique +++, effet de premier passage hépatique si p.o.

=> inactive p.o., sauf sous forme micronisée

active par voie transcutanée

intravaginale

Effets

augmentation de la température basale de 0.5 °C

Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire = rétrocontrôle négatif

modification de la glaire cervicale (visqueuse imperméable aux spermatozoïdes)

préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire (phase sécrétoire)

=> maintien de l'endomètre après l'implantation (prévient les menstruations)

diminution de la contractilité utérine pendant la grossesse

stimulation de la prolifération des acini des glandes mammaires

diminution du HDL cholestérol et des VLDL

Progestatifs synthétiques

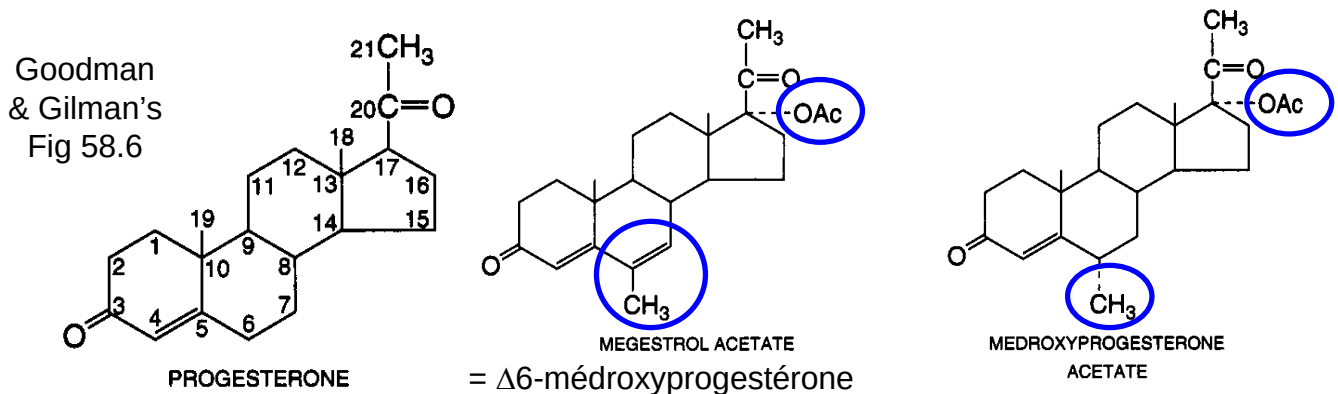
Pregnanes = dérivés de la progestérone (C21) plus résistants au métabolisme hépatique

médorxyprogestérone acétate, admin. p.o.

forme IM => action contraceptive prolongée

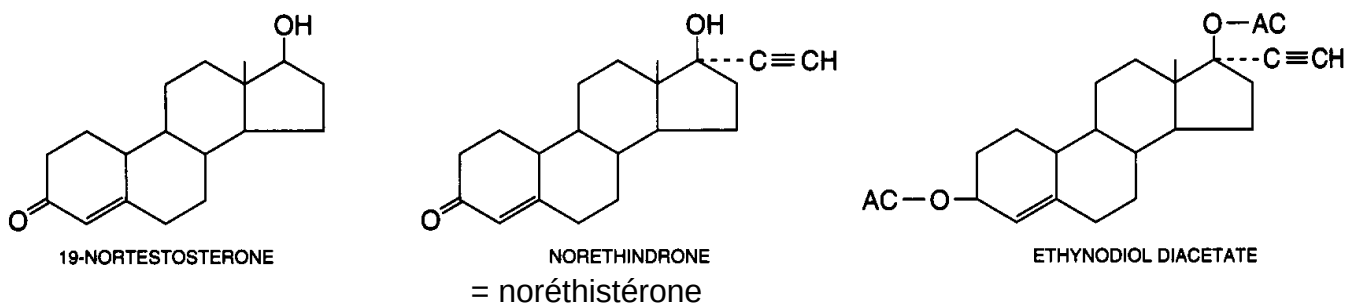
$\Delta 6$ -progestérone = dydrogestone

mégéstrol acétate ; 19nor mégéstrol = nomégéstrol



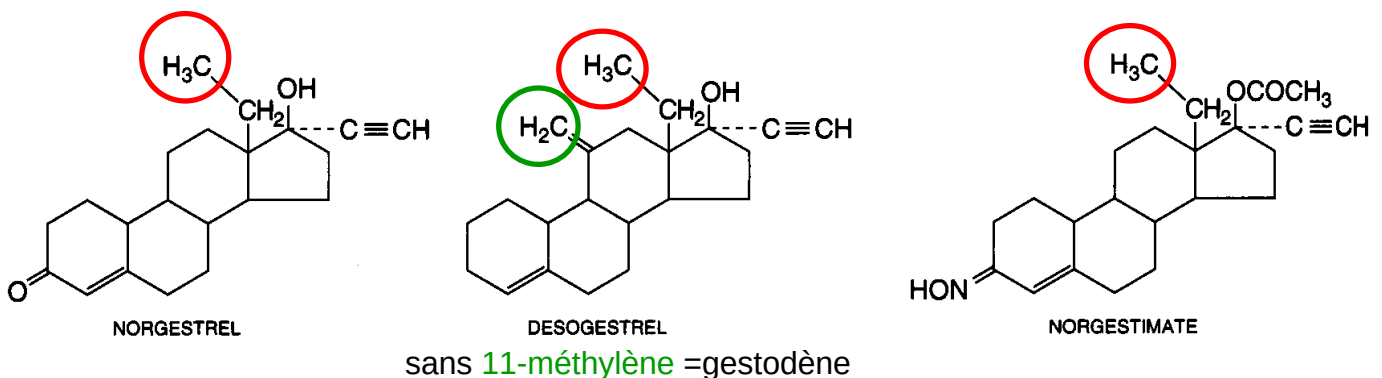
Estranes = dérivés de la 19-nortestostérone : surtout progestatifs, **aussi androgènes**

=> dans de nombreux contraceptifs (noréthistérone acétate, lynestrénol)



Gonanes = dérivés des estranes : 13-éthyl => **activité androgénique réduite**

=> dans contraceptifs de troisième génération (lévonorgestrel, désogestrel)



Progestatifs naturels et synthétiques

Indications

- contraception hormonale : seuls, ou en association avec estrogènes

Les dérivés C18-C19 sont moins actifs sur l'endomètre et plus anaboliques.

Ils exercent un rétrocontrôle négatif plus important sur l'axe HH

- suppression de la sécrétion des gonadotrophines et de la fonction ovarienne (danazol)

en cas de dysménorrhée, métrorragies

ovaires polykystiques avec hirsutisme

endométriose

- métrorragie par insuffisance lutéale : traitement pendant les 10 derniers jours du cycle

- menaces de fausse couche pendant le 1^{er} trimestre :

théoriquement pas une indication, car efficacité non démontrée

uniquement les dérivés de la progestérone en C21 ! (UTROGESTAN^R)

favorise le repos (stimule le sommeil ?)

- prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes à haut risque (col court en

milieu de gestation, antécédents personnels, grossesse multiples:::) : à l'étude

Effets secondaires

acne, rétention hydrique, thrombo-embolie, prise de poids, spotting

antagonistes des récepteurs à la progestérone

Mifepristone = RU486, $T_{1/2} \sim 21h$

Utilisation : interruption volontaire de grossesse, déclenchement du travail si mort in utéro

Médicaments de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

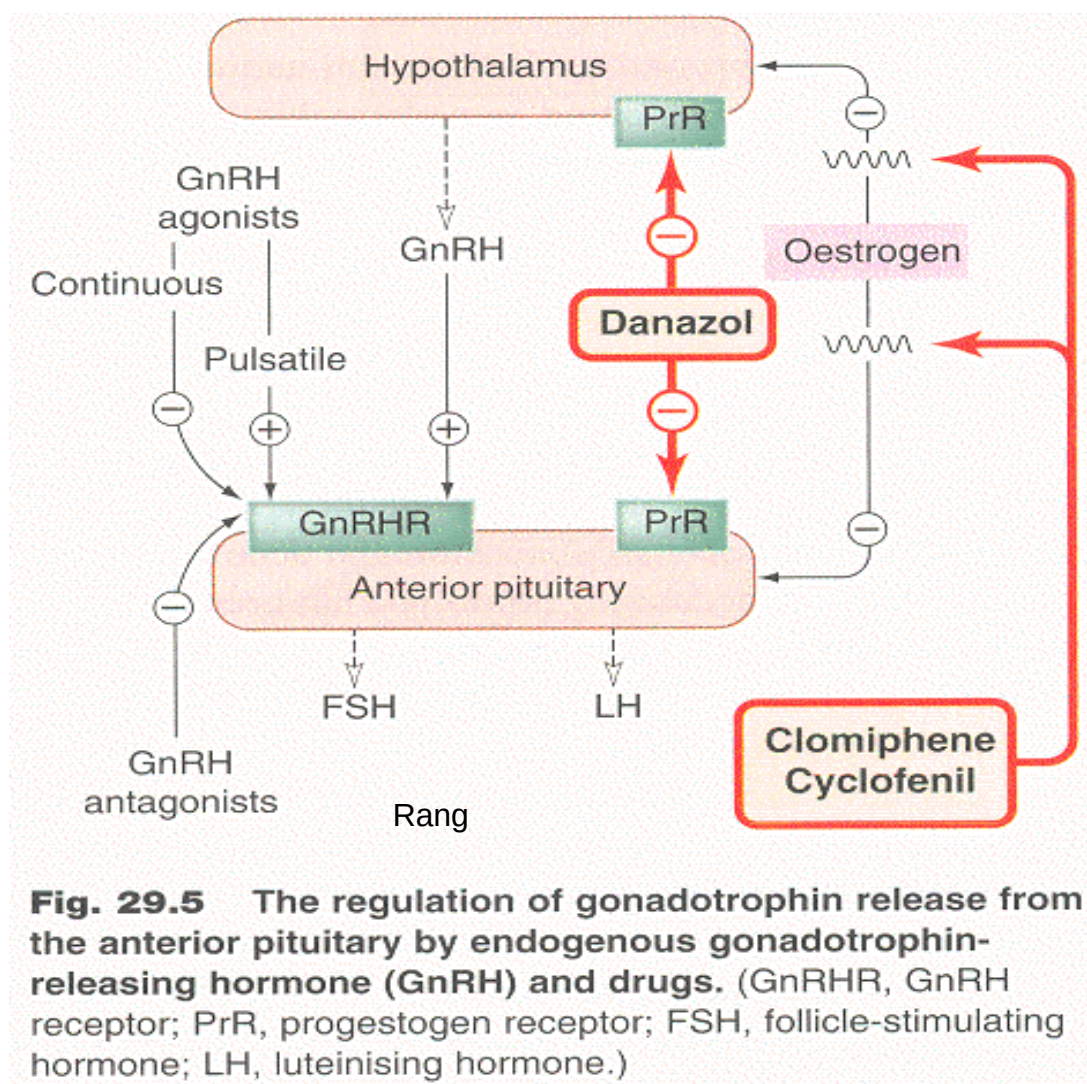


Fig. 29.5 The regulation of gonadotrophin release from the anterior pituitary by endogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and drugs. (GnRHR, GnRH receptor; PrR, progesterone receptor; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinising hormone.)

Clomifène = anti-estrogène

Action essentiellement hypothalamique => inhibition du rétrocontrôle négatif

=> stimulation de la sécrétion pulsatile de LH-FSH

Indication : anovulation d'origine hypothalamique

Effets 2^{aires} : cfr gonadotrophines

Danazol = Inhibiteur de la sécrétion de LH-FSH (action androgénique modérée)

indications : puberté précoce, endométriose

maladie fibrokystique du sein

Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

GnRH synthétique = Gonadoréline, IV-SC (H.R.F.^R) inactive p.o., $T_{1/2}$ ~2-4 min

Test diagnostique de l'axe Hypophyso-gonadique (100 µg IV)

cryptorchidie (?)

Indication : infertilité anovulatoire chez la femme

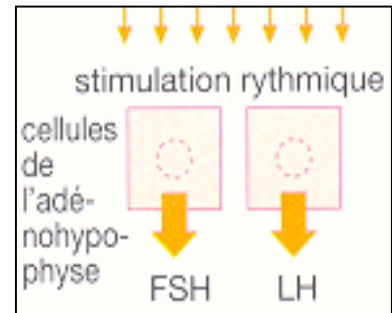
Administration pulsatile physiologique

(pulses de 2.5-10 µg toutes les 60-90 min)

=> stimulation de la sécrétion de LH et FSH

=> stimulation de l'ovulation

! chez l'homme, utilisation des gonadotrophines pour restaurer la spermatogenèse



Gonadotrophines

Structure

glycoprotéines hétérodimériques (100 AA par sous-unité)

sous-unité α : commune à FSH, LH, HCG, TSH

sous-unité β : spécifique de FSH, LH, HCG, TSH

dégradation partielle, excrétion urinaire sous forme conjuguée encore active

=> HMG = Human menopausal gonadotrophine, extraite d'urine de femme

ménopausée, riche en FSH

HCG placentaire extraite d'urine de femme enceinte

FSH biosynthétique = follitropine beta

Pharmacocinétique : injections IM, $T_{1/2}$ ~30 min (LH-FSH), 8 h (HCG)

Pharmacodynamie : Effets HCG ~ LH; effets HMG ~ FSH

Indications : hypogonadisme secondaire chez l'homme et la femme

induction de l'ovulation (FIVETE); cfr gonadolibérine

Contre-indication : grossesse

Effets secondaires : ovulations et grossesses multiples, hypertrophie ovarienne

gynécomastie chez l'homme

Diagnostic de grossesse : dosage de HCG beta dans les urines

positif > 2 semaines après fécondation

Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

Antagoniste de la GnRH = cétrorélix SC , ganirélix SC

Inhibition de l'ovulation prématurée lors d'une stimulation ovarienne contrôlée (HMG, FSH)

Analogues de la GnRH à durée d'action prolongée = superagonistes

peptide modifié (D-amino acide en position 6, N-ethylamide en position 10)

inactifs p.o.

puissance relative à la GnRH

Buséréline spray nasal

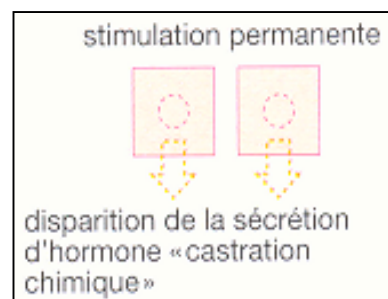
20

Goséréline SC

100

Leuproréline IM-SC

Triptoréline IM-SC



Administration continue chez l'homme ou la femme

=> stimulation initiale puis « down-regulation » des récepteurs à la GnRH

=> suppression de la LH et FSH

=> castration médicale en 2-4 semaines (réversible !)

Indications

puberté précoce isosexuelle centrale (sécrétion précoce de GnRH)

cancer prostate, en association avec un antiandrogène au début du ttt.

cancer sein, en association avec un antioestrogène au début du ttt.

endométriose, fibromes utérins

traitement des délinquants sexuels : Goséréline L.A. SC (1injection/3 mois)

Effets secondaires

insuffisance androgénique (impuissance, atrophie testiculaire)

insuffisance oestrogénique semblable à la ménopause (bouffées de chaleur,

atrophie vaginale, ostéoporose)

Utilisation thérapeutique des associations estroprogestatives

Thérapie substitutive pour hypogonadisme primaire (cfr plus haut)

Contraception orale : cfr pages suivantes

Thérapie substitutive chez la femme ménopausée (THS) (cfr CORE SPC)

estrogènes conjugués, voie transcutanée ou p.o. ~0.625-1.25 mg/jour

- toujours associer à un progestagène pdt au moins 12 jours/cycle, sauf si hystérectomie
- utiliser la plus faible dose possible pour obtenir l'effet désiré, le moins longtemps possible

préparations :

- estrogène naturel + progestagène séparément
- associations estro-progestatives à base d'estradiol et progestagène
 - p.o. : mono, bi ou triphasiques
 - transdermiques : biphases

NB : ces préparations ne sont pas contraceptives !

Indications : bouffées de chaleur : si pas de réponse aux autres ttt (clonidine, tibolone...)

atrophie vaginale : préférer estriol crème vaginale si plainte isolée

Effets à long terme (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study HERS,

Women Health Initiative WHI, One Million Women Study)

- Pas d'effet positif sur la mortalité cardio-vasculaire (peut-être même risque accru)
- Effet favorable sur la masse osseuse
- Diminution du risque de cancer colo-rectal
- Mais **rapport risque/bénéfice défavorable à long terme** (cfr effets secondaires)

=> Ttt uniquement de courte durée si traitements symptomatiques inefficaces

Pas de ttt prolongé en prévention de l'ostéoporose

(le raloxifène semble pouvoir être utilisé dans cette indication)

Effets secondaires : cfr estrogènes et progestagènes

Contre-indications / précautions

cancer du sein, antécédents personnels thrombo-emboliques.

antécédent d'endométriose importante : associer un progestatif, même si hystérectomie

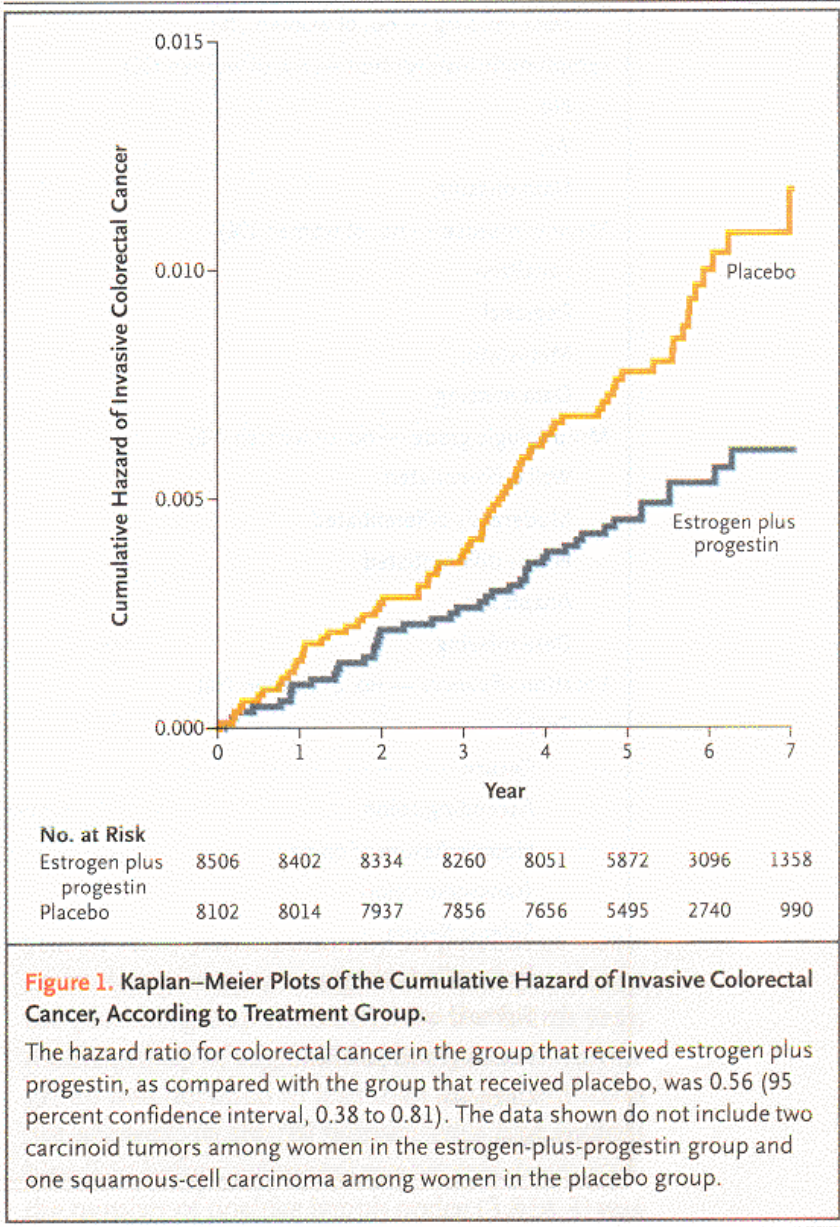
Insuffisance hépatique grave...

Utilisation thérapeutique des associations estroprogestatives

R.T. Chlebowski et al. NEJM (2004) 350 : 991-1004

Table 2. Annualized Rate of Colorectal Cancer, According to Treatment Group.*				
Variable	Estrogen plus Progestin (N=8506) <i>no. of women (annualized %)</i>	Placebo (N=8102)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Colorectal cancer	48 (0.10)	74 (0.16)	0.61 (0.42–0.87)	0.007
Invasive colorectal cancer	43 (0.09)	72 (0.16)	0.56 (0.38–0.81)	0.003
Colon cancer	35 (0.07)	61 (0.14)	0.54 (0.36–0.82)	0.004
Rectal cancer	8 (0.02)	11 (0.02)	0.66 (0.26–1.64)	0.37

* The mean follow-up time was 67.8 months in the estrogen-plus-progestin group and 66.8 months in the placebo group. Annualized percentages were calculated according to treatment group as the percentage of women with an event, divided by total follow-up time in years. Hazard ratios and P values were calculated with the use of Cox proportional-hazards models, stratified according to age, presence or absence of a history of colorectal cancer, and randomization group in the trials of dietary modification and calcium and vitamin D. CI denotes confidence interval.



Contraception hormonale (1)

Contraceptifs à base d'associations estro-progestatives

estrogène = éthinylestradiol (20-35 µg / dose) ou mestranol (max 50 µg / dose)

progestagène dérivé de la 19-nor testostérone : 0.5-5 mg équivalent noréthistérone/dose

activités relatives :	noréthistérone (acétate)	1 (2)
	noréthynodrel	1
	lynestrénol	2
	éthynodiol diacétate	15
	(lévo)norgestrel	(60) 30
	désogestrel, gestodène	30

Pharmacodynamie

Inhibition réversible de la production de LH-FSH, donc de l'ovulation, rétrocontrôle négatif
altération de la glaire cervicale, modifications de l'endomètre => défavorable à l'implantation

Modes d'administration

mono, bi ou triphasiques : pdt 21 jours consécutifs, arrêt pdt 7 jours

p.o. : nombreuses préparations

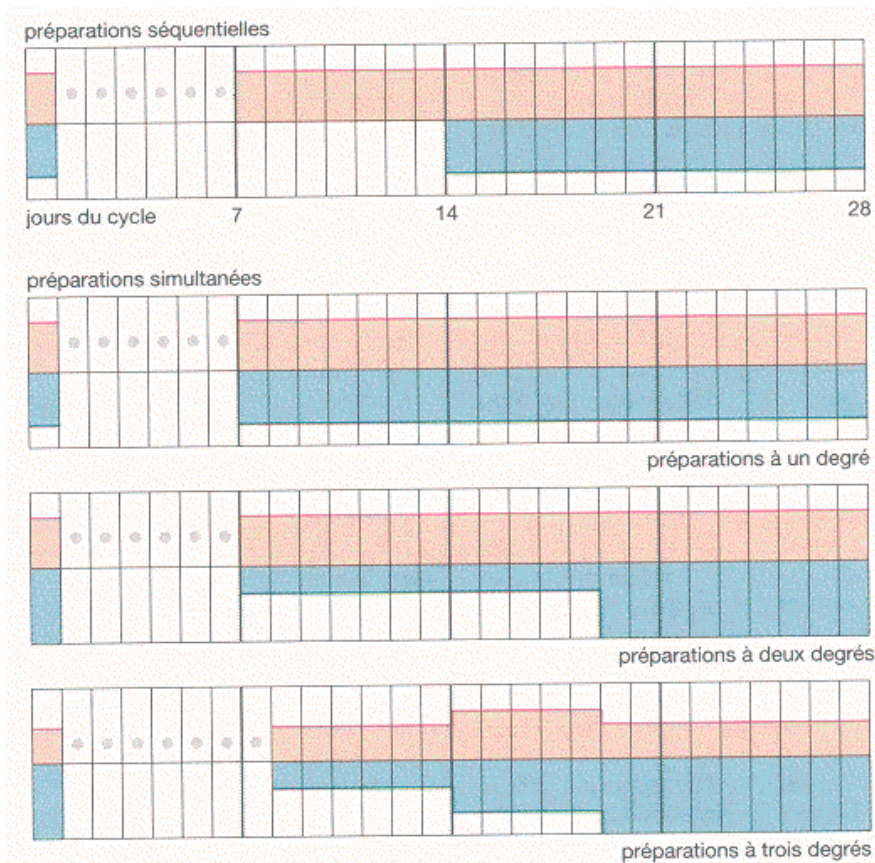
système transdermique (1patch / semaine, 3 semaines sur 4)

anneau vaginal (3 semaines sur 4)

séquentiel : plus physiologique, mais efficacité contraceptive un peu moins bonne

doses d'estrogènes plus importantes

respecter l'ordre des prises !



Contraception hormonale (2)

Contraceptifs à base de progestagènes seuls

administration parentérale :

acétate de médroxyprogestérone IM : 1 inj / trimestre

étonorgestrel implant : libération de 70 à 25 µg / jour pdt 3 ans

dispositif intra-utérin au lévonorgestrel : libération de 20 µg / jour pdt 5 ans

admin. p.o. : lévonorgestrel en continu 30 µg / jour

n'inhibe l'ovulation que dans 60-80% des cycles

effet surtout lié aux modifications de la glaire cervicale et de l'endomètre

L'efficacité contraceptive dépend de façon critique de la prise à horaire fixe tous les jours !

Indications des contraceptifs hormonaux

contraception, arrêt de l'ovulation si endométriose ou dysménorrhée

Effets secondaires des contraceptifs hormonaux

diminution de la morbidité / mortalité de la grossesse

diminution de l'incidence de métrorragies, kystes ovariens et mammaires, anémie ferriprive

nausées, mastalgies, oedèmes, acné, hirsutisme (variable selon le type de progestatif)

troubles menstruels (aménorrhée, spotting, ménorragies) avec progestatifs seuls

risque accru (3 x) de thrombose veineuse profonde => embolie pulmonaire

plus élevé si gestodène et désogestrel, tabagisme, > 35 ans

=> arrêter 4 semaines avant intervention chirurgicale avec risque thrombo-embolique ++

hypertension, prise de poids, ictère cholestatique, dépression (due aux progestatifs)

Contre-indications des contraceptifs hormonaux

cancer du sein, maladie cardio-vasculaire ou hépatique, hypertension, diabète

Contraception hormonale (3)

Interactions médicamenteuses

Les inducteurs enzymatiques réduisent l'efficacité contraceptive des estro et progestogènes

Le cycle entéro-hépatique des estrogènes est altéré par les antibiotiques à large spectre

(cfr page suivante)

Contraception d'urgence (pilule du lendemain)

fortes doses de progestatif ou estroprogestatif => modification de l'endomètre

à prendre dans les 72 h qui suivent le rapport sexuel sans protection

1^{er} choix : 2 x 0.75 mg lévonorgestrel à 12h d'intervalle (ou 1.5 mg en 1 fois)(NORLEVO^R)

2^{ème} choix : méthode 2 x 2 = 100 µg éthinyloestradiol + 1 mg norgestrel ou 500 µg lévonorg.
= 2 comprimés de NEOGYNON^R ou STEDIRYL-D^R

plus de 72 h après, mais dans les 5 jours : mise en place d'un dispositif intra-utérin

Contraception hormonale (4)

Interactions principales

- Des inducteurs du CYP3A4 tels les barbituriques, la carbamazépine et l'oxcarbazépine, le felbamate, la griséofulvine, le phénéturide, la phénylbutazone, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, la rifabutine, le ritonavir et le topiramate peuvent diminuer l'effet contraceptif. Des hémorragies intercurrentes et la survenue d'une grossesse ont été rapportées avec le millepertuis, qui est aussi un inducteur du CYP3A4, chez des femmes sous contraception orale.
- Des antibiotiques à large spectre diminueraient aussi l'efficacité des contraceptifs oraux.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

CONTRACEPTIFS HORMONAUX: INFLUENCE SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES D'AUTRES MEDICAMENTS

Il est bien connu que certains médicaments peuvent réduire la fiabilité des contraceptifs. [voir Répertoire Commenté des Médicaments 2004 p. 219 (7.3.5.1.)]. L'influence possible des contraceptifs hormonaux sur les concentrations plasmatiques et donc aussi sur l'effet d'autres médicaments est moins bien connue.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées: certaines benzodiazépines (certainement l'alprazolam, le chlordiazépoxide, le diazépam, le nitrazépam et le triazolam), certains corticoïdes (certainement l'hydrocortisone, la prednisone et la (méthyl)prednisolone), ciclosporine, métoprolol, rétinol (vitamine A), sélégiline, tacrolimus, théophylline.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être réduites: certaines benzodiazépines (certainement le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam), clofibrate, phenprocoumone, morphine, paracétamol, vitamines (cyanocobalamine, acide folique, pyridoxine).

Par ailleurs, pour certains médicaments, on a décrit une modification de leur effet par le biais d'un autre mécanisme que par une influence sur leurs concentrations plasmatiques.