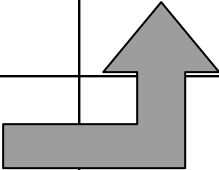


Traitements hormonaux en gynécologie

Dr MC Laurent - DOGMR

- **Quelles hormones ?**
- **Effets biologiques des hormones naturelles**
- **Voies d'administration**
- **Utilisation en clinique**
 - **Contraception**
 - **Traitements de pathologie gynécologique**
 - **Progestatifs**
 - **SERM**
 - **Traitement de la ménopause**

Quelles hormones ?

Hormones naturelles	Dérivés de synthèse Propriétés différentes
17 b estradiol (estrogènes équins)	-éthynyl-estradiol -SERM
Progestérone	Progestatifs Dérivés de la P et 17 OHP Dérivés norpregnanes Dérivés norstéroïdes
Androgènes	
	Tibolone (SAS)

Mode d'action

- **Hormone naturelle ou non pénètre dans la cellule cible**
 - Diffusion passive
 - Mécanismes de régulation ?
- **Liaison à un récepteur cellulaire**
 - ER a et b
 - PR A et B
 - AR ; GC-R
- **Transfert dans le noyau :activation du DNA et effet biologique**
- **Estradiol stimule la synthèse de ER et de PR**

Récepteur aux estrogènes

- 2 types de récepteur a (Ch 6) et b (Ch 14)
- Répartition tissulaire variable
- Affinité comparable pour mêmes ligands
- Rôles biologiques différents :
 - ER a : prolifération cellulaire (sein, endomètre)
 - ER b : rôle anti ER a
 - Actions # sur la transcription via site AP1
 - ER a effet + avec E2 / effet - avec anti E2
 - ER b effet + avec anti E2 / effet - avec E2

Récepteur à la progestérone

- 2 protéines décrites : RP A et B
- Régulation mal connue : Pg, E2
facteurs de croissance
- Action mammaire :
 - RP A : prolifération des C alvéolotubulaires
 - RP B : prolifération des C ductulaires

Métabolismes : Foie, tissus cibles

- **Estrogènes**
 - **Sulfatases**
 - $E-S \leftrightarrow E$ sulfatase / sulfotransferase
 - **Voie des aromatasases**
 - Androgènes \leftrightarrow Estrogènes
 - Tissu adipeux
 - **Voie de la 17 β OH stéroïde deshydrogénase**
 - $E1 \leftrightarrow E2$

Effets biologiques

- **Estrogènes**
 - **Actions sur le tractus génital : rôle trophique**
 - **Actions extragénitales (ER b)**
- **Progestérone**
 - **Actions sur le tractus génital : rôle de différenciation**
essentiel au maintien de la grossesse
 - **Actions extragénitales moins importantes que celles des estrogènes**

Effets biologiques des estrogènes sur le tractus génital

utérus

- **Endomètre +++ prolifération de l'endomètre**
- **Myomètre : hyperplasie**
- **Col utérin : glaire cervicale**

Muqueuse vaginale et vulvaire ; vessie action trophique

Sein

- **Puberté : croissance de la glande mammaire**
- **Femme : croissance et différenciation des canaux galactophores**
- **Ménopause : atrophie de la glande mammaire**
- **Stimule la croissance des cellules cancéreuses**
 - **Action promotrice**
 - **Et non initiatrice**

Carence Estrogénique :
atrophie endomètre : aménorrhée,
sécheresse vaginale : dyspareunie
cystites amicrobiennes

actions extragénitales des estrogènes

Nombreux tissus cibles ER +

- **Peau** : action trophique collagène
- **SNC** : rôle neuroprotecteur
- **OS** : ER présent sur ostéoblastes et ostéoclastes
 - Inhibe les ostéoclastes
 - Augmente la densité osseuse et prévient l'ostéoporose post ménopausique
- **Artères** : Effet vasodilateur

actions extragénitales des estrogènes

Effets métaboliques et vasculaires

- Lipides : Augmente le HDL cholestérol,
diminue le LDL

Effet antiathéromateux ?
Augmente les triglycérides

- Coagulation : modification des facteurs de
coagulation (baisse des inhibiteurs)
- TA : augmente l'angiotensinogène hépatique

-effets dose-dépendant

variables avec la voie d'administration

Augmentent le risque de thrombose

Effets biologiques de la progestérone sur le tractus génital

Action synergique avec les estrogènes

utérus

- Endomètre +++
 - Arrêt de la prolifération de l'endomètre (*intérêt Thérapeutique*)
 - Différentiation : transformation sécrétoire indispensable à la nidation
- Myomètre : inhibe la contractilité
- Col utérin : dim de la glaire, hostile aux Sp

Sein

action de la progestérone contreversée

- Différentiation des galactophores
- Développement des acini
- Antagoniste de la prolifération E2 induite
- Prolifération des cellules épithéliales : maximum de mitoses en phase lutéale
 - Cellules sensibles à EGF

Progestérone : effet protecteur sur l'endomètre

Pas d'effet protecteur sur le sein

Autres actions de la progestérone

- **Faiblement antigonadotrope**
- **antiandrogénique**
- **Hyperthermiante** **courbe thermique**
- **Natriurétique**
- **SNC : action sédatrice**

Importance de la voie d'administration

- **Orale**
 - Simplicité
 - Biodisponibilité : dégradation digestive
 - Effet de premier passage hépatique
- **Percutanée ou transdermique**
 - Évite le premier passage hépatique

Progesterone naturelle n'a qu'une action locale
- **Vaginale**
 - Action locale mais passage dans la circulation générale
 - Effet utérin plus marqué
- **Utérine (stérilet)**
 - Action surtout locale
- **Intranasale : estrogénothérapie pulsée**

Quand les utiliser ?

Traitement
des affections
gynécologiques

Progestatifs
SERM

Traitement de la
ménopause

Estrogènes+Progestatifs
Tibolone
SERM

Contraception

pilule estroprogestative

pilule microprogestative

Progesterone	Orale vaginale percutanée	Lutéomimétique +
Dérivés de la progestérone	Dydrogestérone Médrogestone	Lutéomimétique +
	Ac cyproterone Androcur	Antiandrogène+++ Antigonadotrope++
	Ac Chlormadinone Lutéran	Lutéomimétique ++ Antigonadotrope + Antiestrogène +
De la 17 OH progestérone	Ac médroxyP Gestoral	Lutéomimétique ++ Antigonadotrope ++ Antiestrogène ++ Androgénique +
Norpregnanes	Promégestone Démégestone nomégestrol	Lutéomimétique +++ Antigonadotrope +++ Antiestrogène +++
19-nor stéroïdes	Noréthistérone lynestrénol	Lutéomimétique ++ Antiestrogène +++
	norgestrel	Antigonadotrope +++
	Désogestrel Norgestimate gestodène	Androgénique +++

Utilisation des progestatifs

Effet thérapeutique fonction :

- **De la nature du progestatif**
- **De la dose utilisée**
- **De la durée d'utilisation**
 - **J15-J25 : effet lutéomimétique et antiestrogène**
 - **J5-J25 : effet antigonadotrope et antiestrogène plus marqué**

Utilisation des progestatifs

Effets secondaires variables

- **Atrophie de l'endomètre**
- **Rétention hydrosodée modérée**
- **Augmentent l'insulinorésistance**
- **Effets de type androgénique**
 - MPA et norstéroïdes
 - prise de poids ; acné ; hirsutisme
 - Lipides : ↘ du HDL cholestérol
↘ des triglycérides
 - Augmentent la TA
 - Pas d'effets sur l'hémostase

Utilisation des progestatifs

Indications

- **Stérilité**
 - Progestérone naturelle voie vaginale
- **Insuffisance lutéale (anovulation) J15-J25**
 - Jeune fille : dérivés progestérone
 - Préménopause : pregnanes
- **Pathologie utérine bénigne J5-J25/J10-J25**
 - Ménorragies fonctionnelles
 - Hyperplasie endomètre
 - adénomyose
 - Norpregnanes ou norstéroïdes
 - Stérilet progestérone Mirena ®
- **Pathologie mammaire ?**
 - Mastodynies
 - Gel local Progestogel®
 - Progestatifs norpregnanes ou norstéroïdes
 - Pas de prévention du cancer du sein
- **Hirsutisme ac cyprotérone Androcur ®**
- **Ménopause : prévention K endomètre**

Utilisation des estrogènes

- **Contraception**
 - Éthinyl-estradiol
 - Résiste à la dégradation hépatique
 - Plus puissant que estrogène naturel
 - Antigonadotrope
 - Effet estrogénique
 - Effets hépatiques plus marqués : ↗ la TA, triglycérides, modifie la coagulation
 - Risque vasculaire majoré par l'âge et le tabac (RR 20)
 - Évolution des dosages : ↘ effets II
50 g → 30-40 g → 20 g → 15 g
- **Traitement de la ménopause**
 - 17 β estradiol
 - Dose minimale efficace (début de phase folliculaire)

Difficultés d'évaluer l'impact à long terme des estrogènes

	Marqueurs intermédiaires	Événements cliniques
Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> •Dim des bouffées de chaleur •Troubles trophiques •Mieux-être 	
SEIN	<ul style="list-style-type: none"> •Mastodynies •Augmentation de la densité Rx du sein 	K sein
OS	<ul style="list-style-type: none"> •Marqueurs du remodelage os •densitométrie 	Réduction des fractures -du rachis -du col
cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> •Modif de la coagulation •Modif du bilan lipidique 	<ul style="list-style-type: none"> •Thromboses veineuse •Infarctus myocarde •AVC

Bénéfices du THS

- **Qualité de vie et bouffées de chaleur**
- **Amélioration des troubles trophiques**
 - Sécheresse vaginale, sexualité
 - Troubles urinaires
- **Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique**
 - Gain de minéralisation osseuse
 - Réduction de 50% du risque de FR vertébrale
 - Réduction de 30% du risque de FR du col fémoral

bénéfice persiste tant que THS suivi

Gain osseux même si débuté tardivement

Dose seuil minimale nécessaire

- **Diminution de 35% du risque de K colorectal**

Risques du THS

- **Cancer de l'endomètre**
Pas d' ↗ du risque si association à un progestatif au moins 10j/mois
- **Cancer du sein**
problème majeur de santé publique longtemps débattu
 - Augmentation du risque RR 1,3
 - Fonction de la durée du traitement
- **Risque thromboembolique veineux**
 - Études concordantes ↗ du risque RR 2 à 3
 - Modifications des facteurs de coagulation
 - Facteurs de risque
 - Thrombophilies congénitales
 - Âge ++

Risques du THS

Thromboses artérielles Coronariennes et AVC

- **Bénéfice espéré**
 - Infarctus rare chez la femme non MNP
 - Effet vasodilatateur des estrogènes, effets favorables sur le profil lipidique
 - Effet antiathéromateux chez l'animal
- **Études d'observation**
 - Réduction du risque d'IDM avec les traitements estrogéniques ou estroProgestatif
- **Études randomisées**
 - HERS (prévention secondaire - Eq E + MPA)
 - du risque les 2 premières années
 - WHI (prévention primaire - Eq E + MPA)
 - du risque RR 1,41

Ménopause : carence estrogénique indications du THS

- **QUALITE de VIE (50 - 60 ans)**
 - Bouffées de chaleur
 - Altération de la qualité de vie
- **PROTECTION OSSEUSE**
 - Fractures vertébrales
 - Fracture périphérique + T score < -1 DS
 - Patients sans fracture
 - T score < -2 DS
 - FDR osseux (corticothérapie ++)

sans négliger

- Apport Ca (1200 - 1500 mg/j) + vit D
- Suppression du tabac
- Exercice physique modéré, régulier



Ménopause : carence estrogénique Risques

- **Risque mammaire**
 - **ATCD de cancer : CI absolue au traitement**
 - **Risque de cancer**
 - **Bilan préthérapeutique (mammographie)**
 - **Information**
 - **Risque faible si durée < 5ans, faibles doses**
 - **Prudence si risque mammaire associé, réveil de mastose**
- **Risque thromboembolique veineux**
 - **CI si ATCD personnel de thrombose veineuse ou facteur de risque (thrombophilies congénitales ou acquises)**
- **Risque cardiovasculaire**
 - **CI absolue : ATCD de thrombose artérielle**
 - **CI relative : pas plus de 2 FR (âge, tabac, HTA, hyperlipémie, diabète)**
balance bénéfique/ risque

SERM : Raloxifène

- **Qu'est ce qu' un SERM ?**
 - Se lie au récepteur des estrogènes
 - Effets différents selon les tissus
 - Estrogéniques
 - antiestrogénique
- **Indication : ostéoporose rachis**
 - Prévention primaire et secondaire
 - Femme après 60 ans ou CI au THS
- **Sécurité d'emploi**
 - Cancérologie : pas d'effet estrogénique
 - Ni sur l'endomètre (pas de règles)
 - Ni sur le sein (protecteur)
 - Artérielle études en cours
- **Inconvénients**
 - Ne traite pas les bouffées de chaleur ni les troubles trophiques
 - Même risque veineux que les estrogènes

Intérêt du THS (estrogènes)

Effets bénéfiques

- Bouffées de chaleur
- Qualité de vie
- Trophicité génito-urinaire
- Protection osseuse ++
du risque de fracture
- Protection artérielle ?
- Prévention Alzheimer ??

Effets délétères

- Règles
- Cancer de l'endomètre
non si progestérone associée
- Risque veineux (x3)
- Risque de cancer du sein (x 1,3) ,