

PHARMACOCHEMIE DES STÉROÏDES

CM n°2 : La tibolone

III. Anti-estrogènes

1. Introduction
2. Danazol
3. Raloxifène

IV. Inducteurs de l'ovulation

1. Introduction
2. Inducteurs de l'ovulation
 - A. Ménopur
 - B. Lutrelef
 - C. Gonadotrophine chorionique endogène
 - D. Fostimon
 - E. Purégon
 - F. Lutrelef
 - G. Ganirelix
 - H. Decapeptyl triptoréline
 - I. Suprefact
 - J. Cetrotide

CM N°2 : LA TIBOLONE

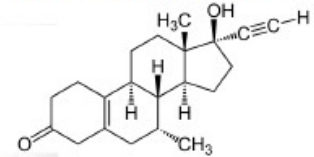
I

Indications Formes galéniques et posologies

Progestatif avec action œstrogénique

Tibolone^G *Liste I-Non remboursé*

LIVIAL	28 cp. 2,5 mg	A. 2,5 mg/jour
--------	---------------	----------------



→stéroïde de synthèse à effet progestatif et dont 2 métabolites hydroxylés (3 α et 3 β) ont un effet œstrogénique sur les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, le tractus génito-urinaire et la perte osseuse post-ménopausique.

Indications

Traitement hormonal des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis + de 1 an

Source: Dorosz 2013

III. ANTI-ESTROGÈNES

1. INTRODUCTION

Inhibition de récepteurs œstrogéniques : modulateurs œstrogéniques

L'œstradiol active l'ensemble des récepteurs des œstrogènes

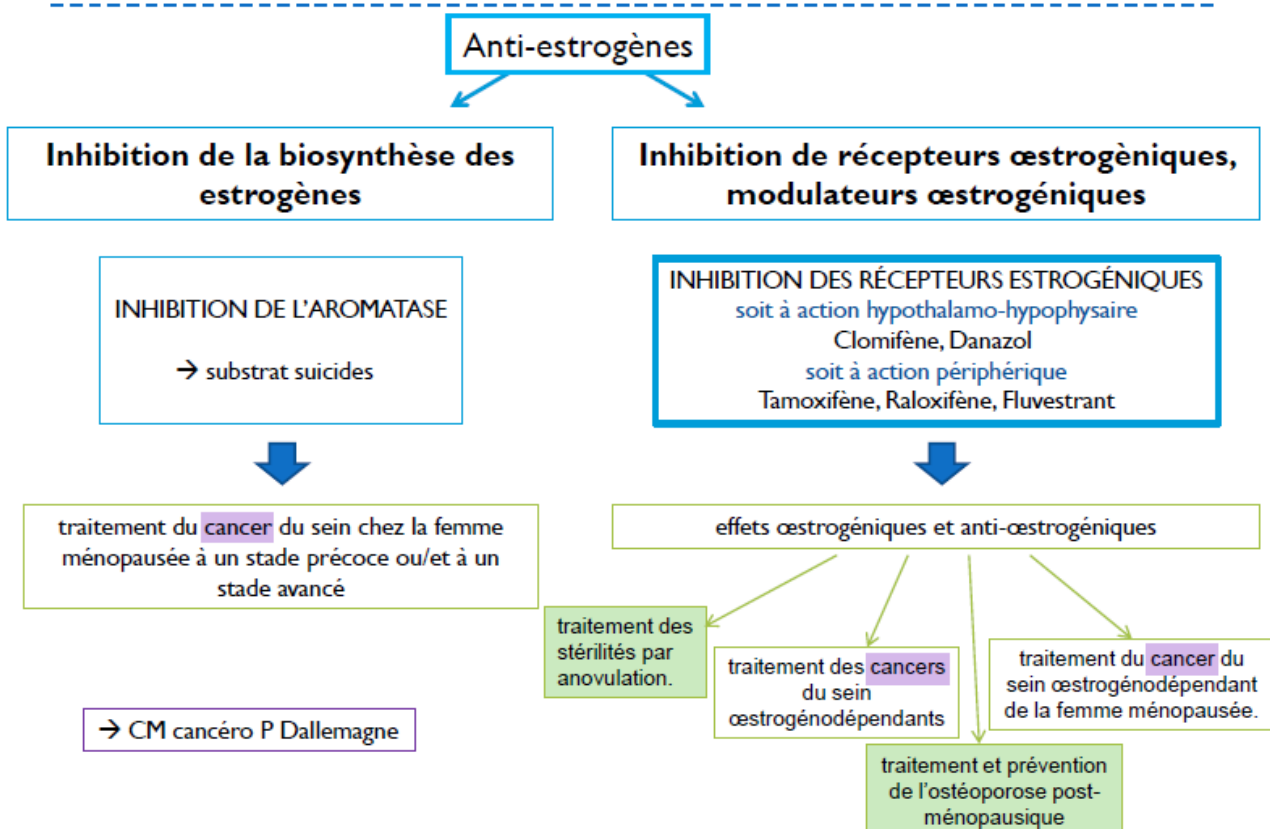
Mais certaines substances de synthèse elles-mêmes, ou leurs métabolites, ont des effets agonistes sur certains récepteurs et des effets antagonistes sur d'autres

Ces substances sont appelées **SERM** (Selective Receptor Modulators ou Modulateurs Sélectifs des Récepteurs des Oestrogènes)

Les conséquences de l'inhibition des récepteurs œstrogéniques diffèrent selon qu'il s'agit de **récepteurs hypothalamo-hypophysaires** (Raloxifène) ou **périphériques** (Clomifène, Danazole: cf Inducteurs de l'ovulation)

4

Introduction



2. DANAZOL

5

Danazol DANATROL®

▶ **Antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés œstrogéniques et progestatives.**

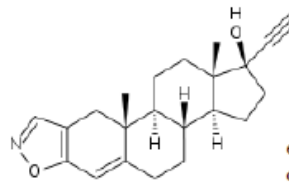
- Inhibition de la synthèse et de la libération des gonadotropines hypophysaires (FSH et LH)
- Freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre en hypo-œstrogénie
- Obtention d'une aménorrhée et effet atrophique > traitement de l'endométriose
→ Oedèmes angioneurotiques héréditaires

▶ **Structure**

- ▶ Δ androstane (iso.oxazolo)

▶ **EI**

- ▶ Effets androgéniques
- ▶ Bouffées de chaleur
- ▶ Chute de cheveux
- ▶ Nervosisme
- ▶ Crampes musculaires



effet androgène lié à sa structure chimique : dérivé de l'éthistérone.

▶ **Précaution**

- ▶ Surveillance CV, glycémie

IV. INDUCTEURS DE L'OVULATION :

1. INTRODUCTION

Introduction

▶ Principales causes de stérilité

- Troubles de l'ovulation
- Pathologies tubo-péritonéales post infectieuses ou l'endométriose
- Anomalies de l'interaction glaire spermatozoïdes
- Stérilité masculine
- Stérilité inexpliquée

▶ Mesures préventives de l'infertilité

- Prévention et traitement des maladies sexuellement transmissibles des deux partenaires
- Arrêt du tabac chez les deux partenaires
- Prise en charge nutritionnelle de la patiente pour se rapprocher du poids idéal
- Information précoce sur la diminution de la fertilité avec l'âge

Distinguer :

- Inductions de l'ovulation destinées à corriger un trouble de l'ovulation
- Inductions de l'ovulation destinées à un recrutement paucifolliculaire en vue d'inséminations intra-utérines IUI, ou plurifolliculaires en vue de fécondation in vitro FIV

▶ Inducteurs de l'ovulation

- Clomid
- Fostimon
- Gonadotrophine Chorionique Endo
- Gonal-F*
- Lutreléf
- Ovitrelle*
- Luveris
- Menopur
- Orgalutran

▶ Déclencheurs de l'ovulation

- Decapeptyl
- Suprefact

▶ Ovulation prématurée

- Cetrotide

▶ Régulation du cycle

- Colprone
- Duphaston
- Lutenyl
- Luteran
- Orgametril
- Primolut-Nor
- Progesterone Retard
- Utrogestan

} progestatifs

▶ Insuffisance de glaire cervicale

- Premarin*

*retiré de la vente

2. INDUCTEURS DE L'OVULATION

▶ Prescription

- ▶ après confirmation du diagnostic = troubles de l'ovulation = absence d'ovulation, dysovulation, ovaïres polykystiques (sans obstacles dans les voies génitales féminines)
- ▶ en préalable à une insémination intra-utérine, ou en vue d'une fécondation in vitro.

▶ En 1^{ère} intention

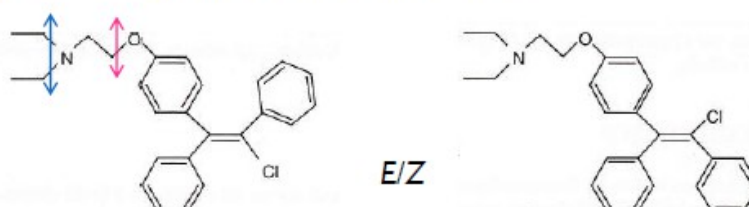
▶ citrate de clomifène Clomid®

va « débloquer » la production de FSH, qui va ainsi stimuler l'hypothalamus dans le cerveau permettant ainsi la maturation d'un ovocyte et le déclenchement du pic hormonal (et donc de l'ovulation)

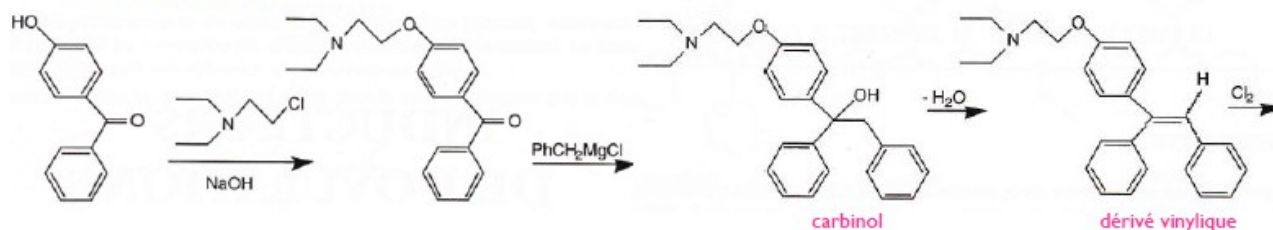
▶ En 2^{de} intention

- ▶ Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires appelée aussi parfois gonadolibérine ou **GnRH**, responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'anté-hypophyse
 - ▶ **gonadotrophines exogènes**: équivalence de la FSH et LH
 - ▶ **agonistes et antagonistes de la GnRH**: GnRH pulsatile réservées à des usages précis

▶ **Clomifène** = Citrate de 2-[4-(2-chloro-1,2,diphénylvinyl)phénoxy] triéthylamine sous forme d'un mélange d'isomères (E/Z) CLOMID® PERGOTIME®



▶ Voie d'accès



- La 4-hydroxybenzophénone est transformée en éther de phénol par action du chlorure de 2-diéthylaminoéthyle, en milieu acide.
- La cétone par une réaction de Grignard avec le chlorure de benzylmagnésium donne le carbinol. Cet alcool tertiaire est facilement déshydraté en dérivé vinylique qui est ensuite soumis à une chloration

▶ **Métabolisme:**

- ▶ N-désalkylation →
- ▶ O-désalkylation →

▶ **Mécanisme d'action**

- ▶ **Blocage des Rc aux estrogènes au niveau hypothalamique**
 - ▶ ↗ GnRH puis de la FSH et LH
 - ▶ Stimulation accrue de la maturation folliculaire qui permettra l'ovulation
 - ▶ (en conséquence les insuffisances ovariennes à FSH élevée ne relèvent pas de son indication)

Données pharmacocinétiques :

- Absorption par voie orale : + rapide pour l'isomère E que pour l'isomère Z (env 7h)
- Le dérivé 4-hydroxylé possède une affinité pour le récepteur estrogénique 3 fois plus grande que celle de l'estradiol.
- $\frac{1}{2}$ vie 5 à 7 jours

Élimination :

- Isomère (E) : moins de 24h
- Isomère (Z) : environ 28 jours car il subit le cycle entérohépatique
intérêt : dosage de l'isomère (Z) au moment de l'ovulation induite au niveau de l'ovaire

▶ **Indications**

- ▶ Anovulation et dysovulation normoprolactinémiques → stérilité
- ▶ En cas d'hyperprolactinémie (la prolactine inhibe l'ovulation) association avec un hypoprolactinémiant (bromocriptine)
- ▶ En cas d'hypersecretion d'androgènes (d'origine surrénalienne) association avec la dexaméthasone

Prolactine : hormone qui intervient après l'accouchement pour que la femme puisse avoir une montée de lait

Hyperprolactinémie : synthèse importante de prolactine qui inhibe l'ovulation

Pour traiter, il faut alors d'abord diminuer la prolactinémie à l'aide d'un hypoprolactinémien tel que la bromocriptine

- Au cours du traitement :

- ▶ **hyperstimulation ovarienne SHSO*** le plus souvent modérée, exceptionnellement sévère. SHSO apparaît quelques jours après la fin du traitement par Clomid.
- ▶ **douleurs pelviennes en cours de traitement,**
- ▶ **augmentation de poids,**
- ▶ **sensation de gonflement généralisé.**
- ▶ **Informez de troubles possibles de la vision (vision trouble, taches dans le champ visuel)**
Les taches dans le champ visuel sont appelées phosphènes.

*SHSO :

Quelques jours après une ponction d'ovocytes pour FIV, la stimulation entraîne une augmentation anormale du volume ovarien avec constitution de multiples corps jaunes. La sécrétion excessive d'hormones ovariennes et de substances vasoactives (cytokines, angiotensine) induisent une augmentation de la perméabilité capillaire et/ou une vasodilatation artérielle entraînant la fuite de liquide du secteur vasculaire (d'où une hypovolémie) vers le secteur interstitiel (formation d'un 3^e secteur : ascite, épanchement pleural).

▶ **H. de libération des gonadotrophines hypophysaires**

On distingue selon leur mode d'obtention plusieurs types de préparations :

- ▶ **hMG (human menopausal gonadotrophins) = ménotropines**
 - ▶ Ménotropine MENOPUR®
 - ▶ Acétate de Gonadoreline LUTRELEF®

hMG obtenue à partir d'urine de femme ménopausée et appelée aussi ménotropines (ce terme doit être employé au pluriel car c'est une préparation contenant à la fois de la FSH et de la LH)

▶ **hCG (human chorionic gonadotrophin)**

- ▶ Gonadotrophines hCG, activité LH = GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO®

hCG obtenue à partir d'urine de femme enceinte au cours du premier trimestre, à activité LH ou recombinante (retirée de la vente, il reste seulement de la femme enceinte)

▶ **FSH obtenue à partir d'urines de femmes ménopausées et appelée urofollitropine et obtenue par génie génétique, dite recombinante et appelée follitropine.**

- ▶ Gonadotrophine hMG à activité FSH, urofollitropine = FOSTIMON®
- ▶ FSH recombinante, follitropine bêta PURÉGON®

▶ **LH recombinante, appelée lutropine**

- ▶ LUVERIS®

Dérivés de la hMG :

A. MENOPUR® MENOTROPINE

Association d'hormones folliculo-stimulante et lutéinisante

a) Données pharmacocinétiques :

- FSH et LH sont des glycoprotéines hydrosolubles
- Leur durée d'action n'est pas connue
- Métabolisme identique aux hormones naturelles

b) Mécanisme d'action :

- Activité folliculostimulante, activité lutéinisante

c) Chez l'homme :

- Traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse.

Aucune formation d'anticorps en raison de l'**origine humaine** de la hMG

Mise en garde/ conseils officine :

d) Effets indésirables :

- Accidents d'hyperstimulation ovarienne avec augmentation de la taille des ovaires
- Prise de poids
- Douleurs abdominales, nausées et vomissements
- Grossesses multiples sont assez fréquentes (30% environ)
- Intolérance locale au point d'injection, rashes cutanés généralisés de type allergique voir choc anaphylactique.

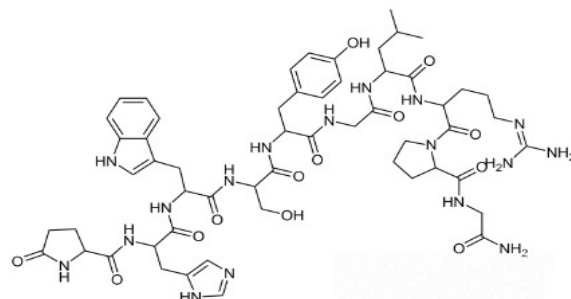
B. LUTRELEF® GONADORÉLINE ACÉTATE (dérivé du hMG)

▶ **LUTRELEF®** Gonadoreline acétate

Décapeptide de synthèse identique à la GnRH naturelle

Obtenu par synthèse

Différents agonistes ont été synthétisés (voir anti-androgènes)



a) Données pharmacocinétiques :

- Inefficace par VO >> injection IV : Pic plasmatique obtenu en 3 min
- Métabolisme complet avec clivage histidine/tryptophane et oxoproline/histidine
- $\frac{1}{2}$ vie 5 à 6 min

b) Mécanisme d'action :

- Induction sécrétion et libération LH et FSH par hypophyse dans circulation générale

Mises en garde/ conseils officine :

c) Effet indésirables :

- Faible risque de grossesses multiples
- Réactions au point d'injection de type : douleurs, induration ou urticaire, peuvent survenir.
- Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant se manifester par un urticaire, un oedème de Quincke, un bronchospasme ou un choc anaphylactique

Dérivé de la hCG :

C. GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDOGÈNE

Gonadotrophine chorionique humaine, activité LH

a) Données pharmacocinétiques :

- L'hCG est une glycoprotéine hydrosoluble.
- Après administration orale, l'hormone est détruite par les enzymes gastro-intestinales, mais elle conserve son activité après l'injection intramusculaire.
- Administration exclusivement par voie intramusculaire.
- Durée d'action et métabolisme mal précisés.

b) Mécanisme d'action

- Déclenchement de l'ovulation (après stimulation suffisante par FSH).
- Développement du corps jaune.
- Stimulation de sécrétion de progestérone.

Mise en garde/ conseils officine :

c) Effets indésirables :

- Affection de la peau et du tissu sous-cutané
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Rares accidents thrombo-emboliques artériels et veineux
- Hyper-aldostéronisme secondaire, hyper-coagulabilité, généralement associés avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Douleurs abdominales et symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées)
- Prise de poids

Dérivés de la FSH :

D. FOSTIMON UROFOLLITROPINE

▶ FOSTIMON® Urofollitropine

Obtenu par synthèse

a) Données pharmacocinétiques :

- $\frac{1}{2}$ vie d'élimination d'environ 50 heures
- Après injection intramusculaire, biodisponibilité de la FSH d'environ 70 %

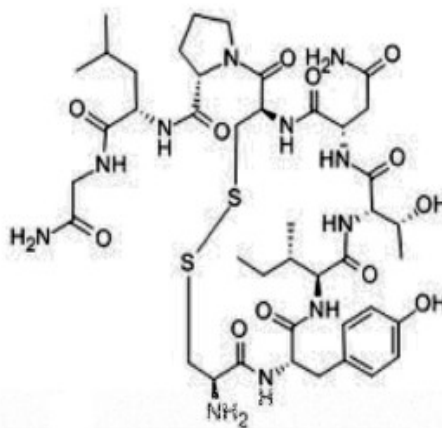
b) Mécanisme d'action :

- Développement et maturation des follicules de De Graaf

Mise en garde/ conseils officine :

c) Effets indésirables :

- Céphalées
- Constipation, distension abdominale
- Syndrome d'hyper-stimulation ovarienne
- Réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur et hématome)



E. PURÉGON (FSH RECOMBINANTE FOLLITROPINE BETA)

Fabriquée par génie génétique (technologie de la recombinaison de l'ADN) au moyen d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois transfectée par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine.

La séquence primaire des acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle (de petites différences dans la structure de la chaîne glucidique).

a) Données pharmacocinétiques :

- $\frac{1}{2}$ vie d'élimination d'environ 40 heures (libération prolongée à partir du site d'injection)
- Pas de différences pharmacocinétiques significatives, que Purégon soit administré par voie intramusculaire ou soit par voie sous-cutané, la biodisponibilité est de 77%.

b) Mécanisme d'action :

- Développement folliculaire et production d'hormones stéroïdiennes
- Chez l'homme : déficience spermatogénèse

Mise en garde/ conseils officine :

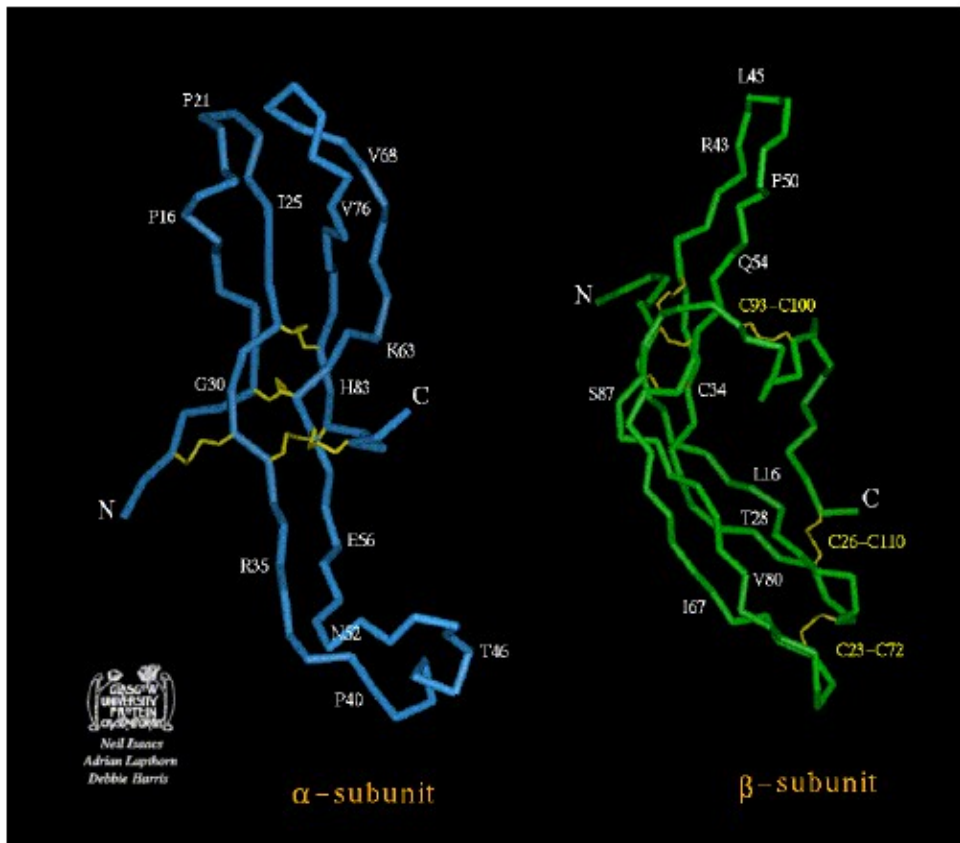
c) Effets indésirables

- Réactions locales au point d'injection
- Syndrome d'hyper-stimulation ovarienne rapporté d'environ 7
- Chez l'homme : gynécomastie et acné

Dérivés de la LH :

F. LUVERIS LH RECOMBINANTE, LUTROPINE ALPHA :

▶ **LUVERIS® LH recombinante, lutropine alpha**



Hormone lutéinisante humaine recombinante

Glycoprotéine composée de 2 sous-unités alpha et bêta liées de façon non covalente :

- La sous-unité alpha est commune à plusieurs hormones glycoprotéiques comme la FSH, la TSH et l'hCG.
- La sous-unité bêta est responsable de la spécificité d'activité de l'hormone mais cette activité n'existe que si les deux sous-unités sont associées de manière non-covalente.

a) Données pharmacocinétiques :

- Profil pharmacocinétique de la lutropine alpha est analogue à celui de la LH extraite des urines humaines
- Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue est d'environ 60%
- $\frac{1}{2}$ vie d'élimination d'environ 10-12 heures

H. DECAPEPTYL TRIPTORÉLINE

Décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle.

Agoniste du GnRH

Entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope (FSH et LH)

Ce traitement assure donc la suppression du pic intercurrent de LH endogène et permet une folliculogénèse de meilleure qualité ainsi qu'un recrutement des follicules augmenté.

a) Indications :

- Infécondité féminine en traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophine (hMG, FSH, hCG) au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE)

I. SUPREFACT BUSÉRÉLINE

Analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines.

Nonapeptide de synthèse analogue de la LH-RH naturelle.

Élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH ce qui a pour corollaire une augmentation initiale des taux d'estradiol chez la femme.

a) Indications :

- Préparations au inductions de l'ovulation.

J. CETROTIDE CÉTRORÉLIX

Antagoniste du GnRH (protocole antagoniste)

Cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs.

Grâce à ce mode d'action, le Cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH)

a) Indications :

- Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

Posologies, schéma thérapeutique

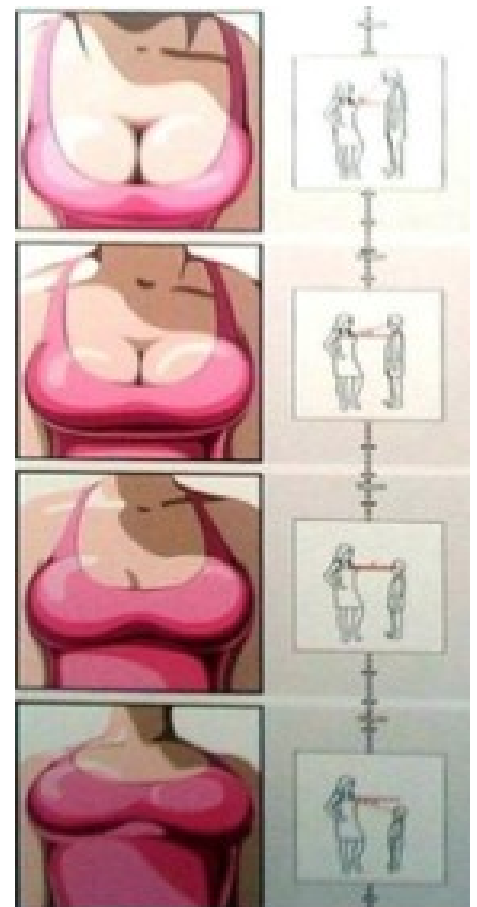
- ▶ Pour en savoir plus.....
 - ▶ UELC périnatalité A (L3)

Thème	Intervenant
Droit et Biomédecine	GRC
Conférence « L'embryon saisi par le droit »	
Pharmacologie de la contraception CM: Contraception hormonale	ASV
Pharmacologie de la contraception CM: Contraception mécanique, Contraception d'urgence (dispensation) CM: Interruption de grossesse (IVG, IMG)	JL JL
Assistance médicale à la procréation (AMP) CM: Epidémiologie, physiopathologie et exploration des troubles de la fertilité féminine CM: Protocoles de stimulation hormonale	MH MH
Pharmacologie de la contraception Conférence « Comment le pharmacien peut-il contribuer à l'amélioration de la prise en charge de la contraception? »	IA
Contraception TD : Applications: commentaires d'ordonnances, cas de comptoir, analyses d'articles	ASV
Contraception TD : Applications: commentaires d'ordonnances, cas de comptoir, analyses d'articles	JL
Assistance médicale à la procréation (AMP) CM: Epidémiologie, physiopathologie et exploration des troubles de la fertilité masculine CM: Techniques et aspects réglementaires de l'AMP (IIU, FIV, ICSI, IMSI, DPI..)....	ID ID
Assistance médicale à la procréation (AMP) TD : Applications: commentaires d'ordonnances, de données biologiques, cas de comptoir, analyses d'articles	PSB

Blagues

Un chinois en cours de sport :
Le prof : - Chang ! Fais moi 10 pompes !
- Pas de problème Monsieur ! Nike ou Adidas ?

C'est l'histoire d'un aveugle il rentre dans un bar, puis dans une table... puis dans une chaise...



Pourquoi les hommes préfèrent-ils les petites ? ==>