

# Systemes endocriniens

## 5. Androgènes, oestrogènes, progestagènes

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique

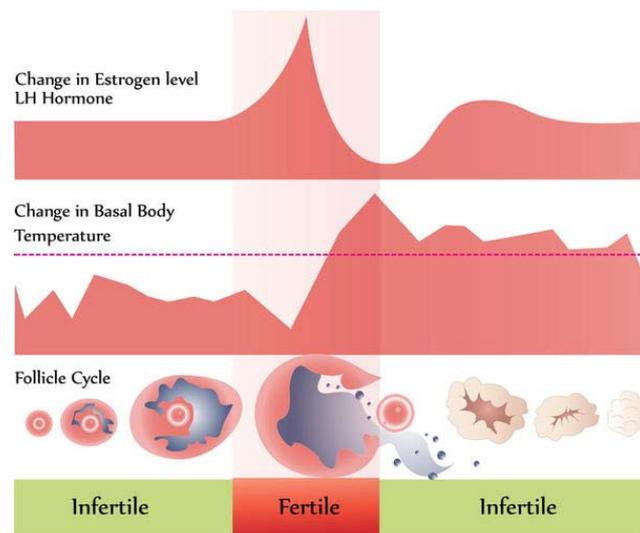
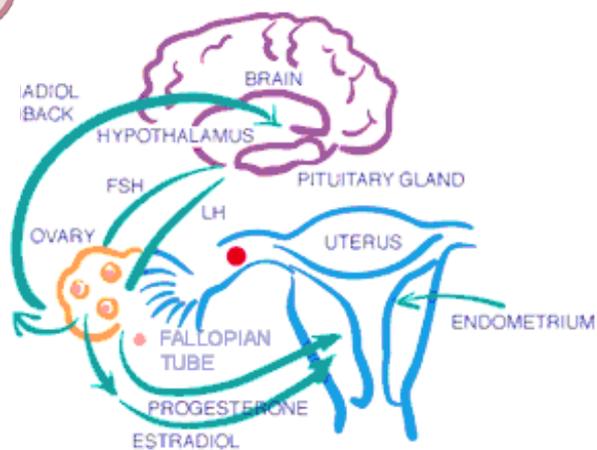
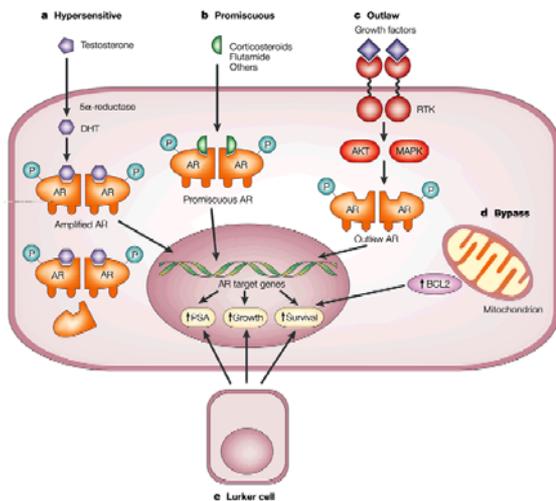


Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin

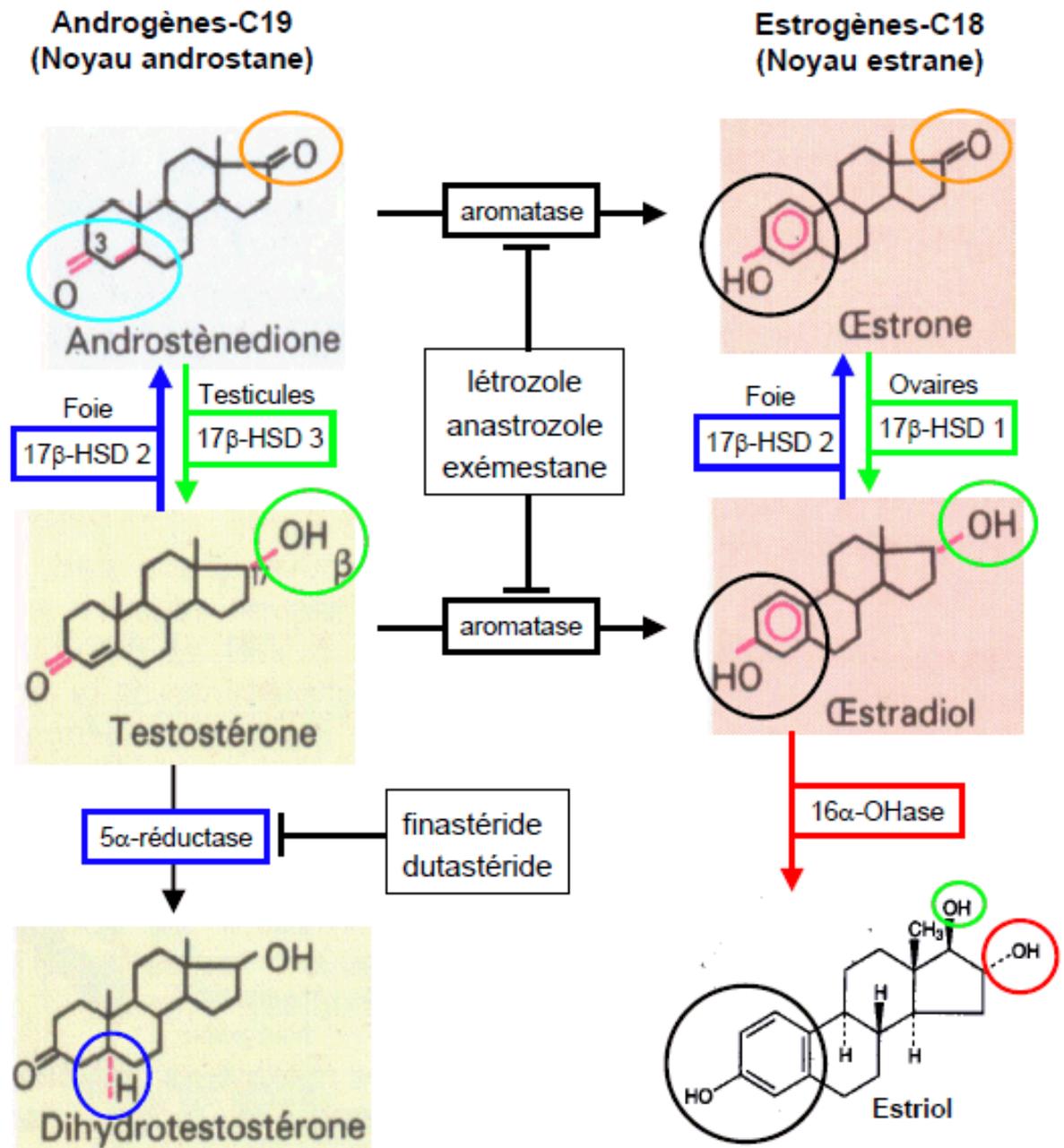


Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. J.C. Jonas (avec ajouts)

# Androgènes / Oestrogènes / Progestagènes



# Androgènes et Oestrogènes



# Androgènes

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

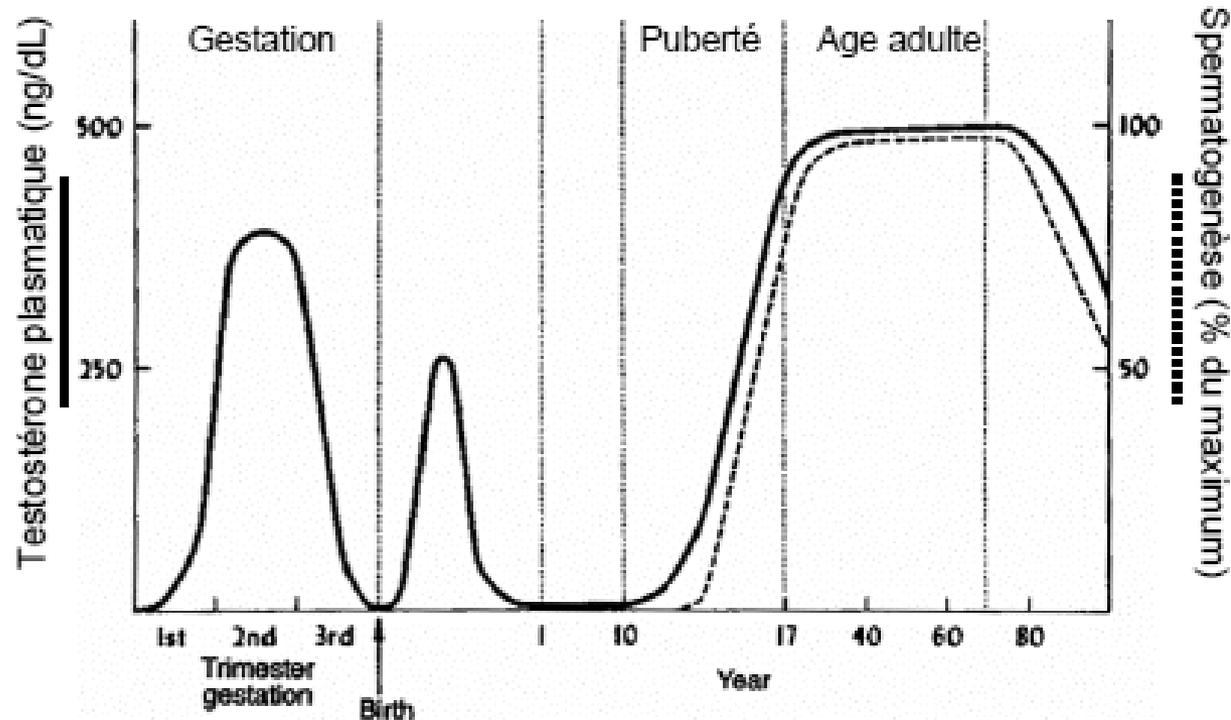
Plasma : Concentration ~ 5 ng/mL

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.



# Androgènes

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



# Effets des androgènes (1)

## 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
- **pouvoir androgénique (Ra)**: 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 des androgènes (2)

## 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
- **pouvoir myotrope (Rm)**: 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

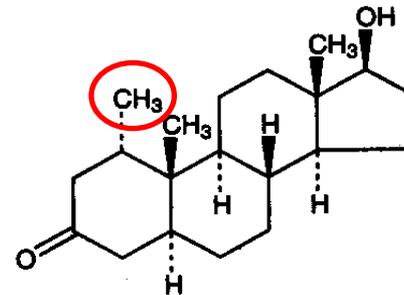
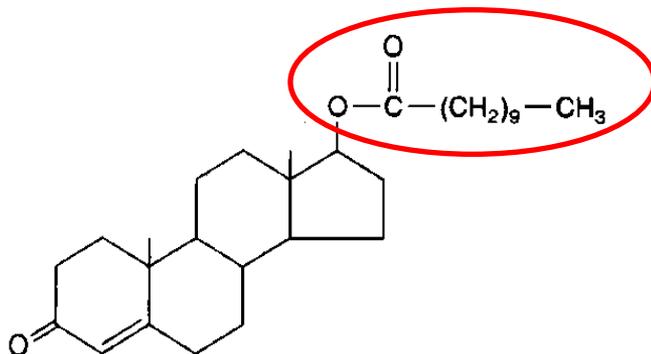
- stimulation du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et LH  
→ atrophie testiculaire si concentrations > physiologiques

**Index anabolisant Q (Rm / Ra) ~1 pour les androgènes vs. >>1 pour les anabolisants)**

# Dérivés semi-synthétiques des androgènes: logique du développement (1)

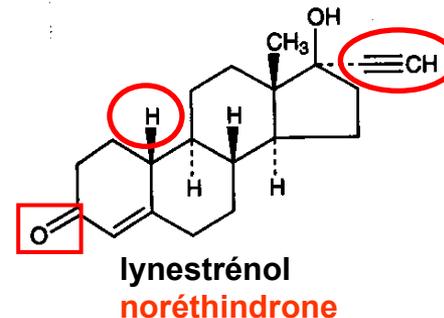
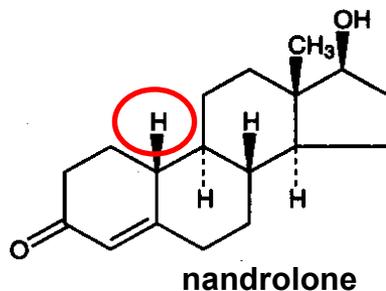
Testostérone inactive p.o. (1er passage hépatique) → gel cutané  
(Dihydrotestostérone [DHT = androstanolone] → gel cutané)

- **Approche #1:** Modification pour échapper au métabolisme hépatique  
→ administration p.o. et/ou action prolongée
  - dérivés 17 $\beta$ -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 semi-synthétiques des androgènes: logique du développement (2)

- **Approche #2:** modifier l'indice Q  
(dissociation des actions androgéniques et anabolisantes)
  - **dérivés 17b-esters de la 19-nortestostérone non aromatisables:** nandrolone décanoate, IM (Q=9)
- **Approche #3:** développer des progestagènes
  - **dérivés 17a-alkylés de la 19-nortestostérone**  
noréthistérone = noréthindrone  
éthinylestérone = lynestrénone  
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 spermatogénèse.
- **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

## Traitement anabolisant

- Indications
  - anémie de l'insuffisance rénale chronique, anémie aplastique,
  - cachexie, cancer
- 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

# Traitements anti-androgéniques

## 1. Agonistes partiels du récepteur à la testostérone

→ déplacement de la DHT de son récepteur

### Indications

- 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 polykistiques)

## 2. superagonistes du récepteur de la GnRH

- buséréline, goséréline, leuproréline, triptoréline
- antagonistes du récepteur à la GnRH = dégorélix

## 3. Inhibiteurs de la formation de la testostérone

→ Inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase

- Hypertrophie bénigne de la prostate
- **Deuxième choix**: finastéride p.o. 5 mg/j)  
Premier choix = ttt symptomatique avec  $\alpha$ 1-bloquant (tamsulosine, alfuzosine) → relaxation du sphincter du col de la vessie, pas d'effet sur le volume prostatique

Premier choix = ttt symptomatique avec  $\alpha$ 1-bloquant (tamsulosine, alfuzosine)  
→ relaxation du sphincter du col de la vessie (pas d'effet sur la prostate)

# Médicaments de l'impuissance

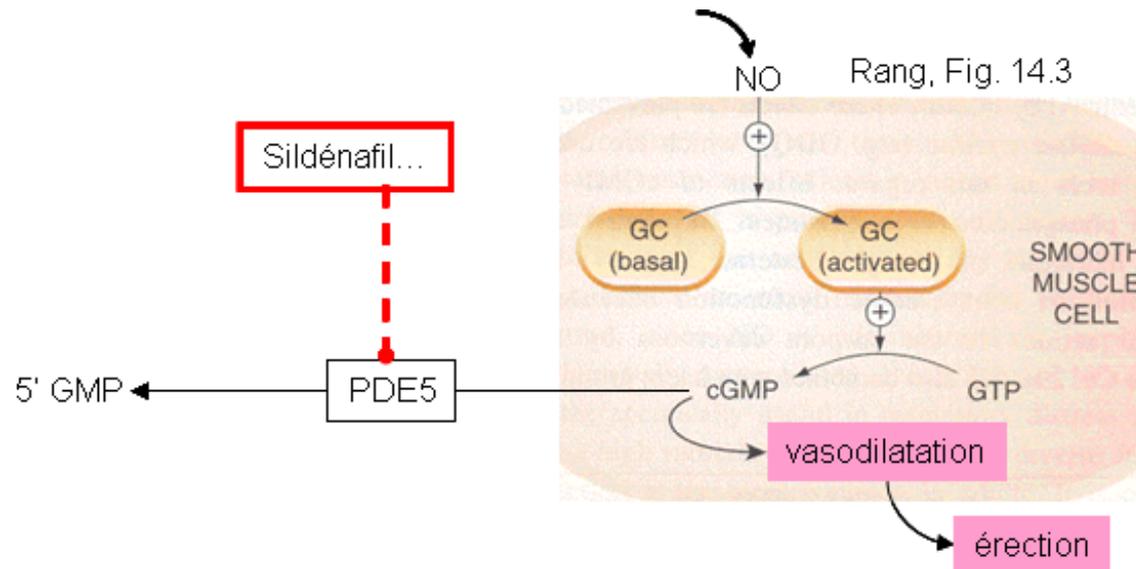
## Causes de l'impuissance

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

## Traitements

- causal si hypogonadisme, hyperprolactinémie...
- 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

# Médicaments de l'impuissance: inhibiteurs de la PDE5

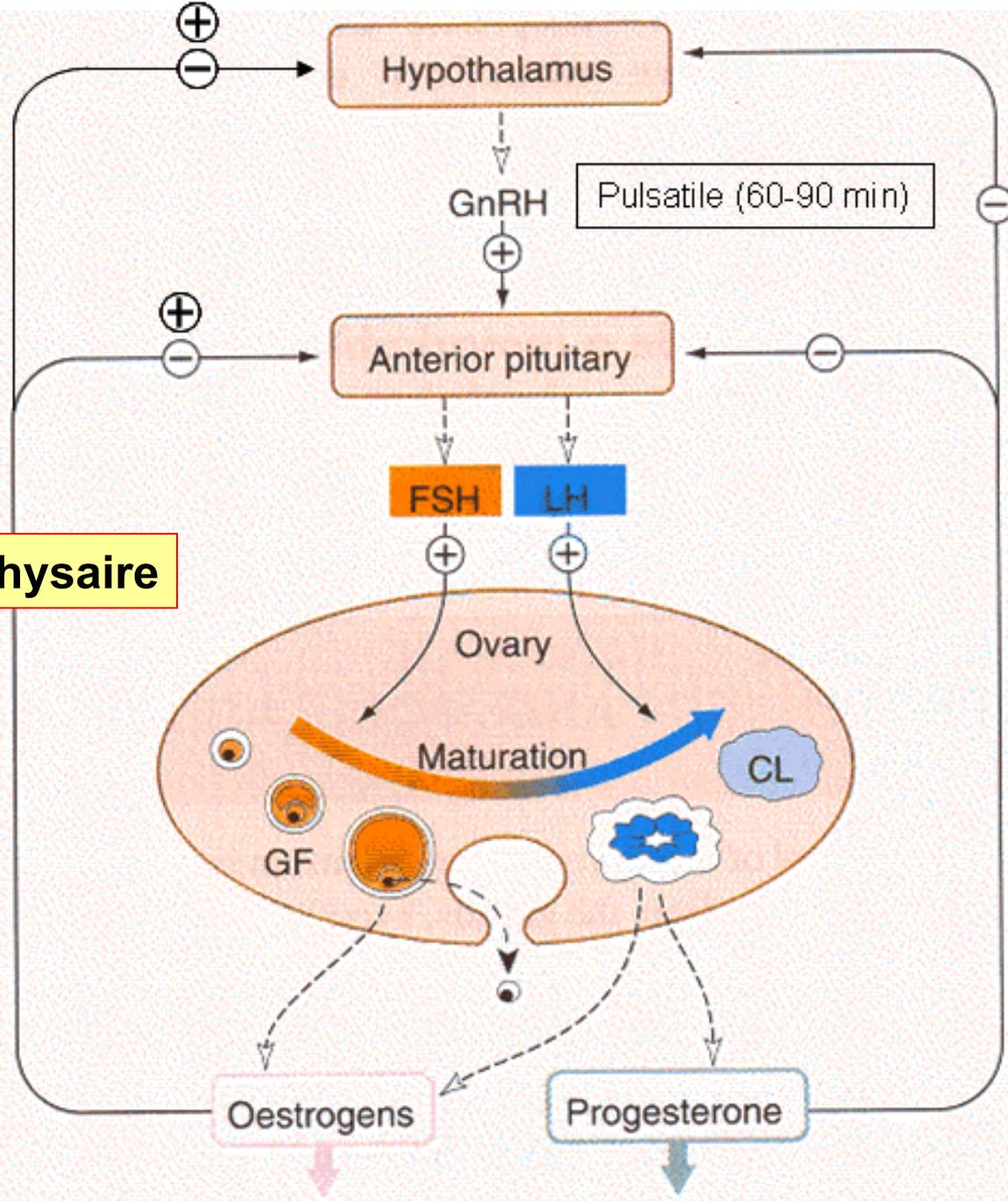


## Effets secondaires

- 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...)

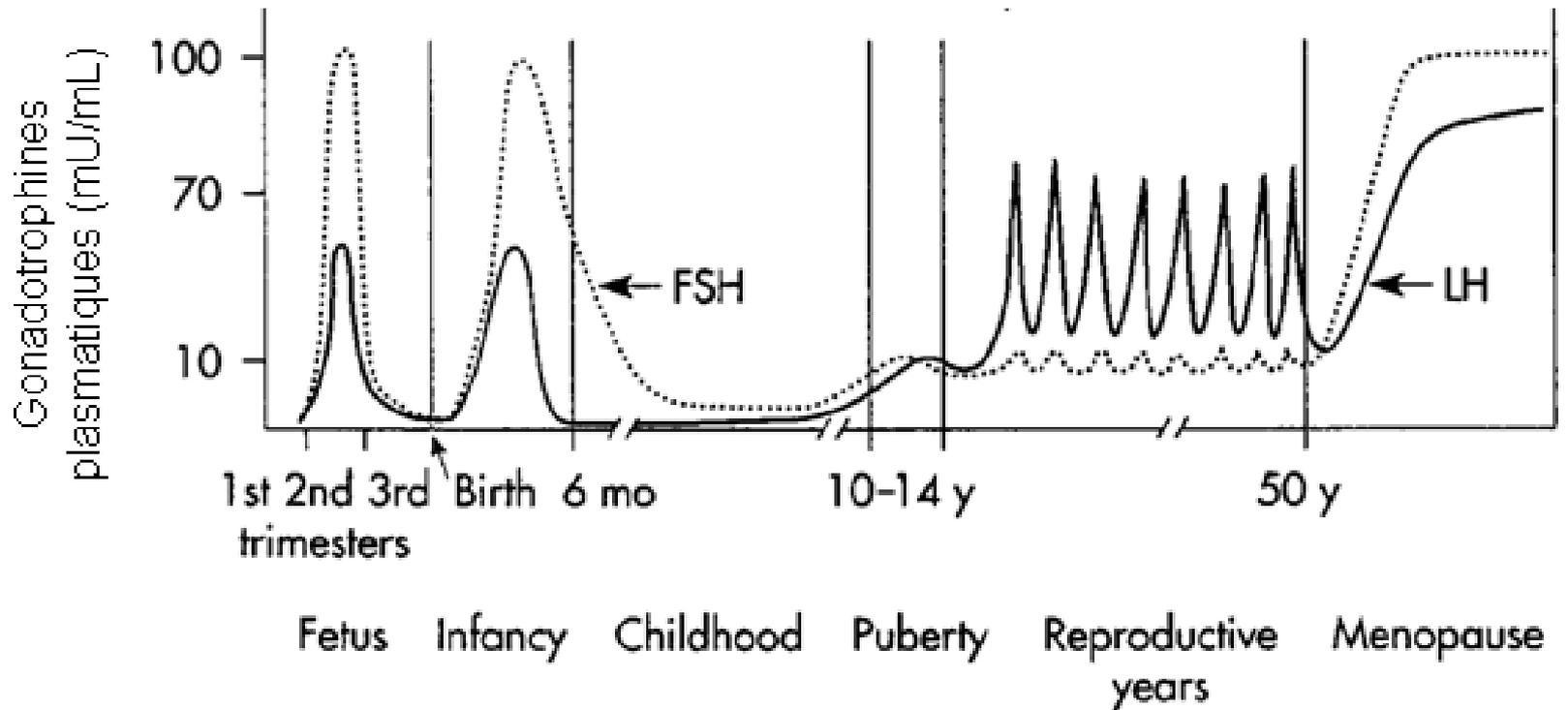
# Oestrogènes - Progestagènes

## 1. axe hypothalamo-hypophysaire

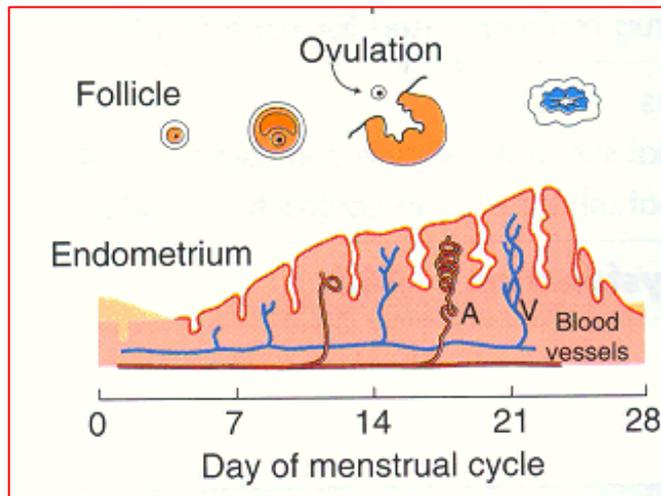
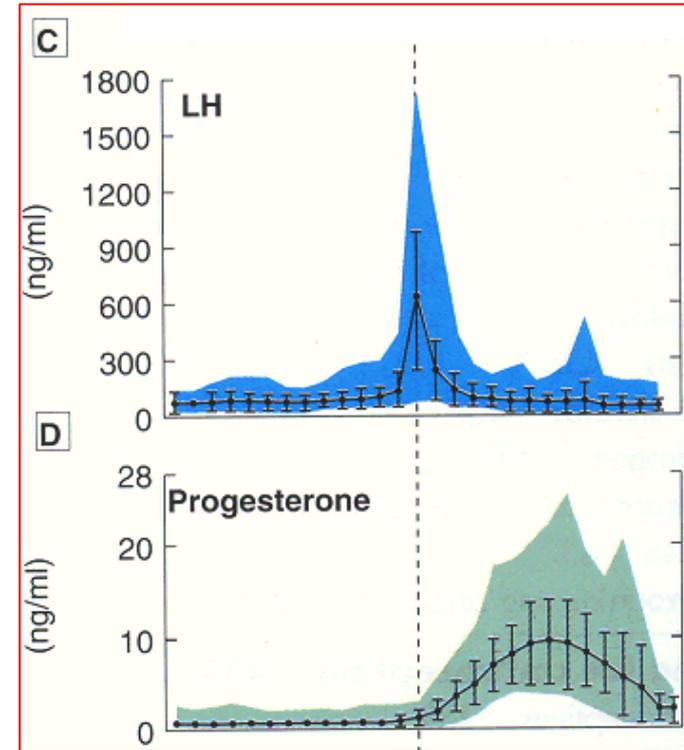
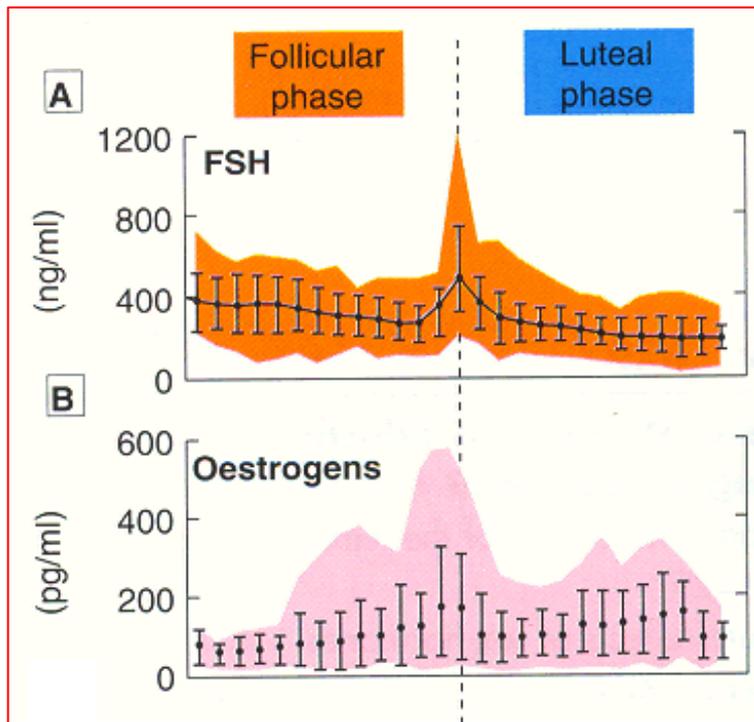


# Oestrogènes - Progestagènes

## 2. secrétions hypophysaires

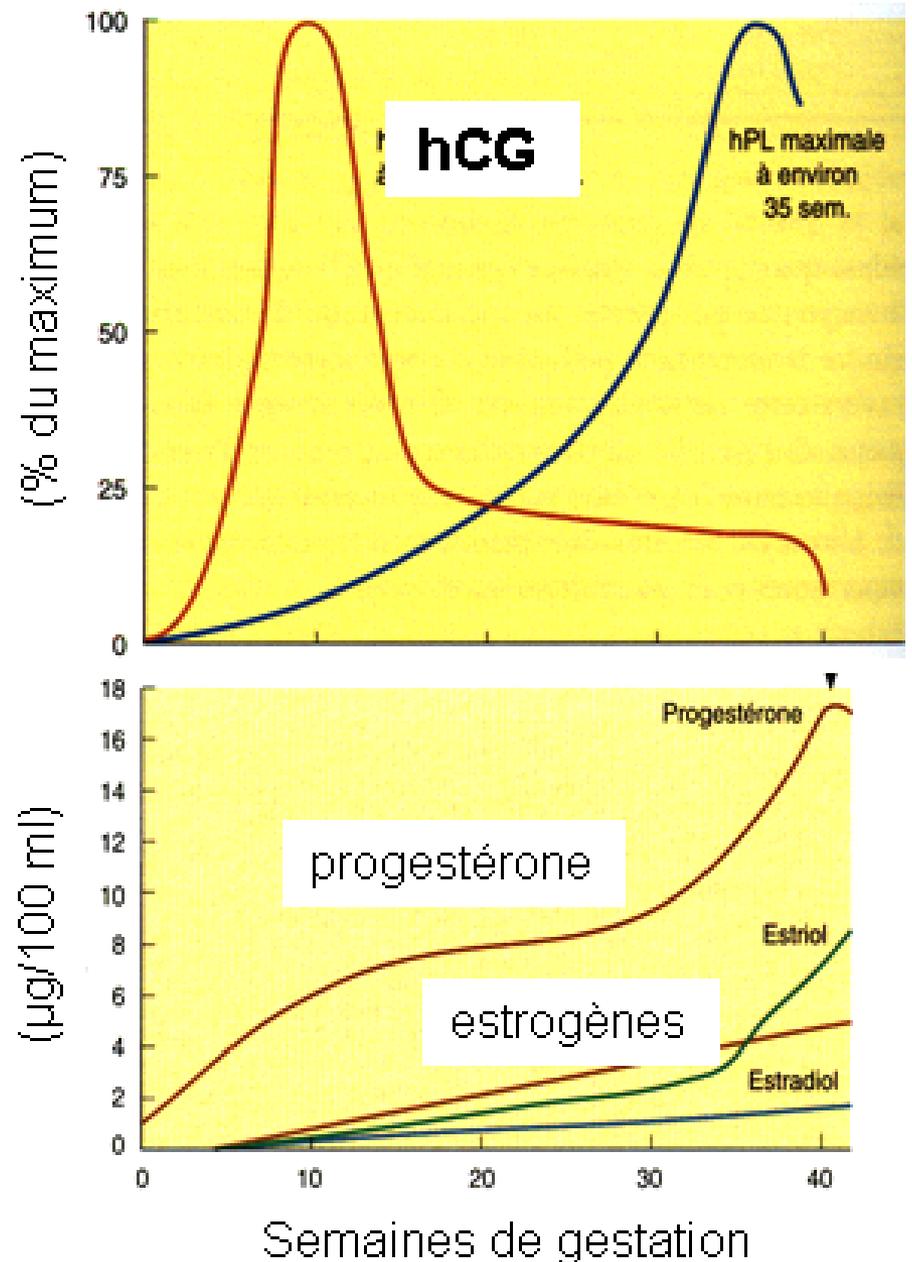


# Cycle menstruel



# Gestation

## Profil hormonal de la gestation



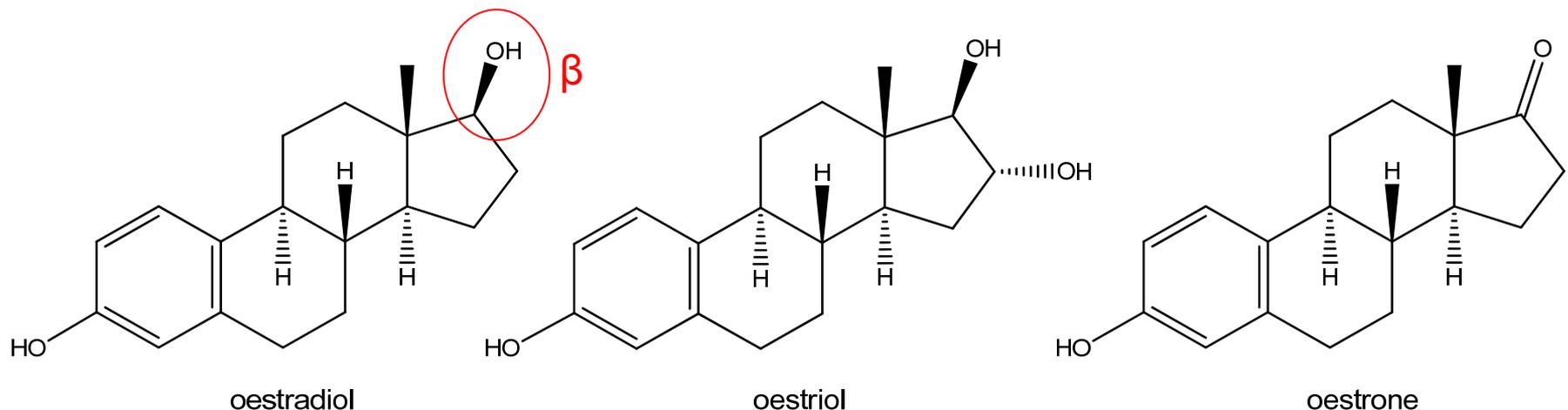
# Oestrogènes

## 17 $\beta$ -oestradiol, oestriol, oestrone

- 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



# Oestrogènes: récepteurs

- agissent en se liant aux récepteurs ER $\alpha$  (classiques) et ER $\beta$ . Ils modifient l'expression de gènes cibles → effets génomiques.
- **Tissus cibles classiques (ER $\alpha$ )** : Endomètre, glande mammaire, placenta, foie, SNC, système cardiovasculaire, os, stroma ovarien, thèque folliculaire
- **Tissus cibles non-classiques (ER $\beta$ )** : Prostate, spermatides, système uro-génital, poumon, reins, muqueuse intestinale, granulosa du follicule ovarien

Affinité relative de divers ligands des récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ .

LIGAND	ESTROGEN RECEPTOR $\alpha$	ESTROGEN RECEPTOR $\beta$
17 $\beta$ -Estradiol†	100	100
17 $\alpha$ -Estradiol†	58	11
Estriol†	14	21
Estrone†	60	37

# Oestrogènes: effets (1)

## Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse

- semblent important pour la différenciation des gonades primitives en ovaires (souris ERa/b double KO => cellules type « Sertoli » dans les ovaires)

## Effets gamétotropes

- rôle dans la maturation du follicule et l'ovulation (ERb)

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

## Effets féminisants

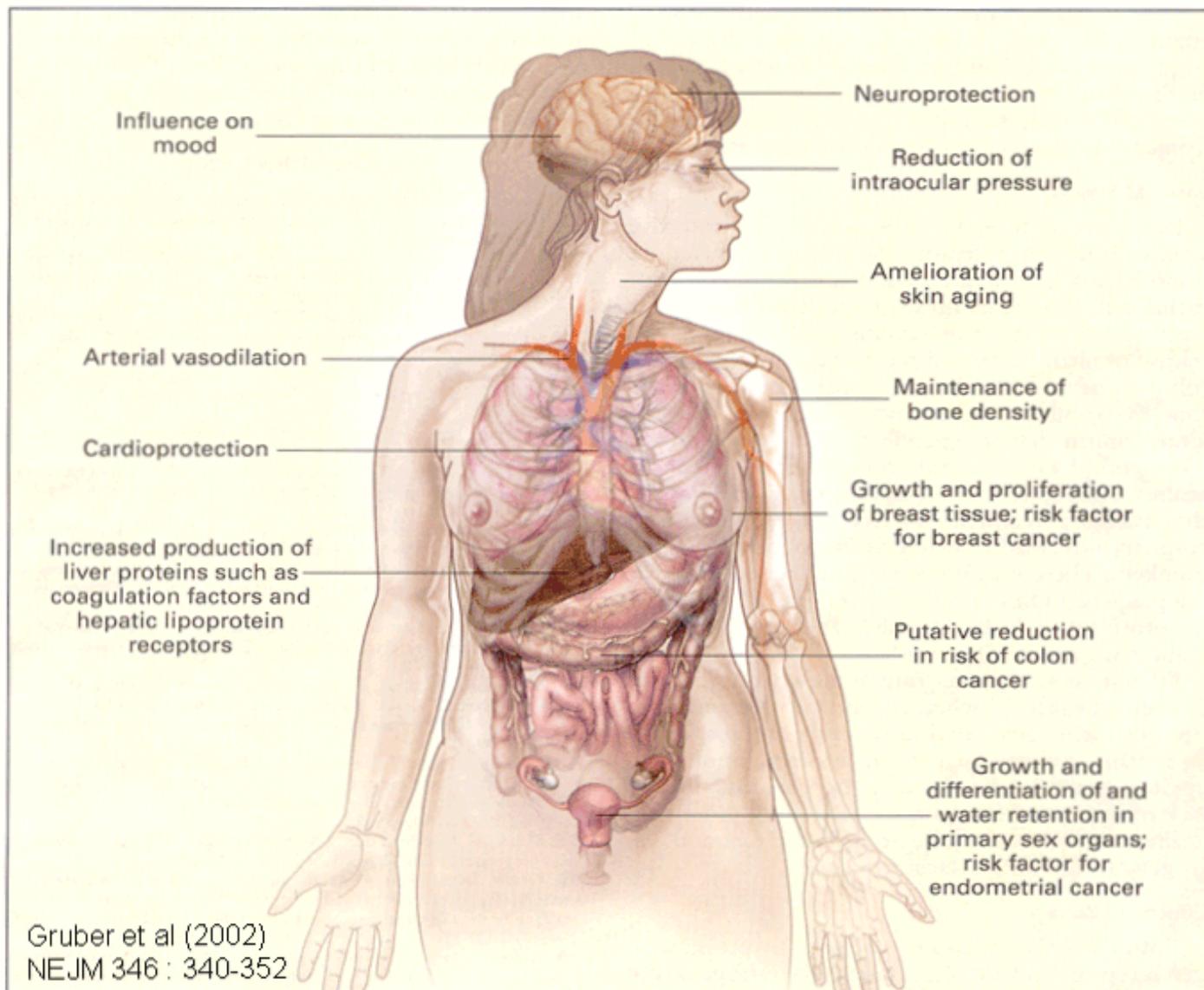
- développement et maintien des caractères sexuels féminins primaires et secondaires
  - stimulation de la croissance de l'utérus, du vagin et des glandes accessoires
  - croissance des glandes mammaires à la puberté (canaux galactophores)
  - modifications bassin, peau et phanères

## Effets sur le comportement : stimulation de la libido ?

# Oestrogènes: effets (2)

## 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, lipoprotéines
  - 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



**Figure 5. Effects of Estrogens in Different Organ Systems.**

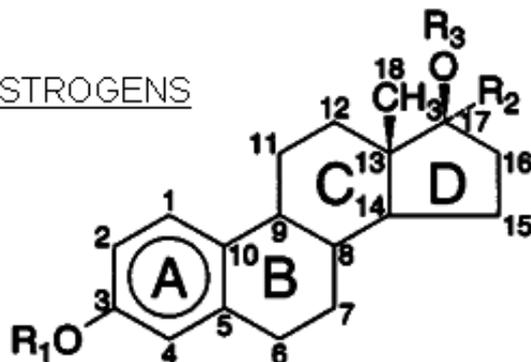
Estrogens have neuroprotective effects and reduce perimenopausal mood fluctuations in women. In the eye, estrogens lower intraocular pressure.<sup>75</sup> Estrogens are arterial vasodilators and may have cardioprotective actions. In the liver, estrogens stimulate the uptake of serum lipoproteins as 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.

# Oestrogènes 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 → p.o.
- **Dérivés non-oestrogènes à action oestrogéniques**

# Oestrogènes naturels et synthétiques

## STEROIDAL ESTROGENS



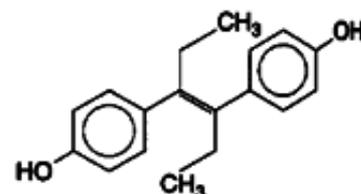
Derivative	R <sub>1</sub> (3-)	R <sub>2</sub> (17α-)	R <sub>3</sub> (17β-)
Estradiol	-H	-H	-H
Estradiol valerate	-H	-H	-C(=O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
Estradiol cypionate	-H	-H	-C(=O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
<b>Ethinyl estradiol</b>	-H	-C≡CH	-H
Mestranol	-CH <sub>3</sub>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

\*Designates C 17 ketone.

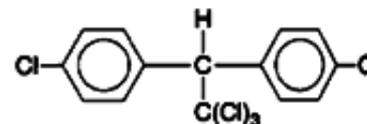
†Also contains 7, 8 double bond.

## NONSTEROIDAL COMPOUNDS WITH ESTROGENIC ACTIVITY

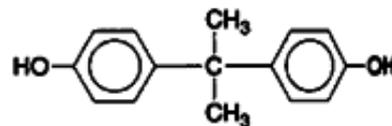
### Diethylstilbestrol



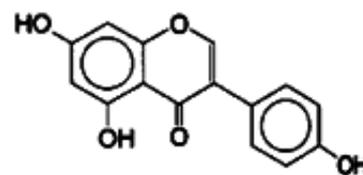
### p, p'-DDT



### Bisphenol A



### Genistein



Goodman & Gilman's

# Oestrogènes: utilisations thérapeutiques (1)

- **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)

# Oestrogènes: utilisations thérapeutiques (2)

- **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)

# Oestrogènes: effets indésirables et contre-indications

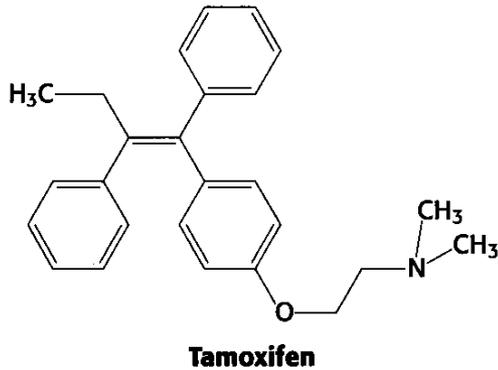
## Effets secondaires

- 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 1er trimestre de la grossesse (années 1950).

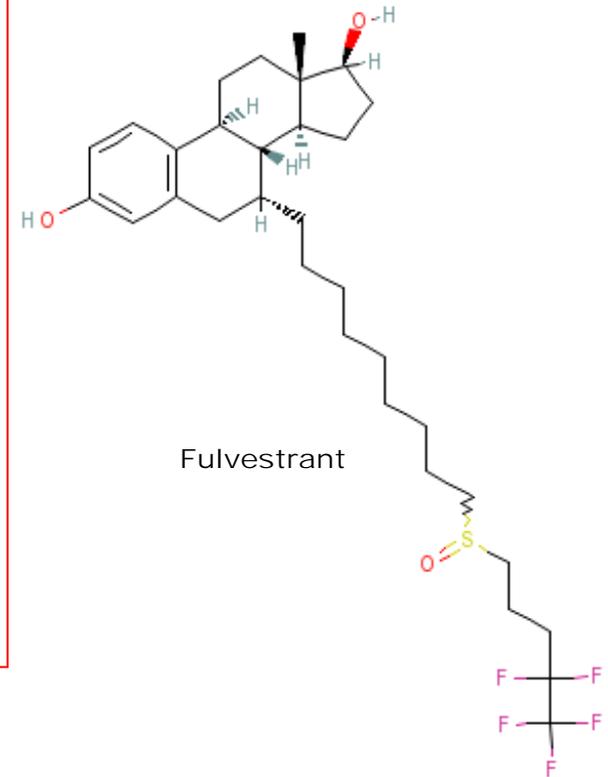
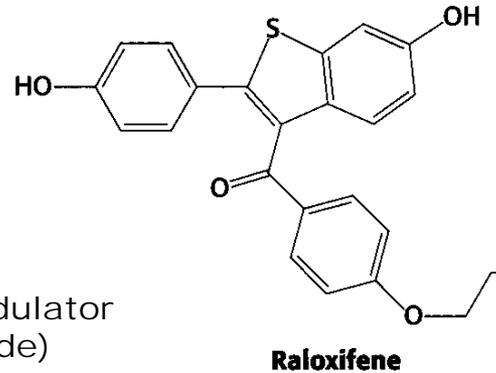
## • Contre-indications

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

# Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes



SERM = Selective ER modulator  
(structure non stéroïde)



## 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.

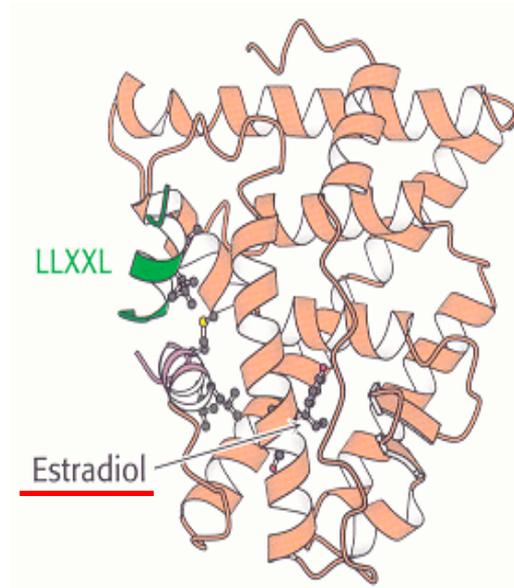
# Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes

Affinité relative de divers ligands des récepteurs ER $\alpha$  et ER $\beta$ .

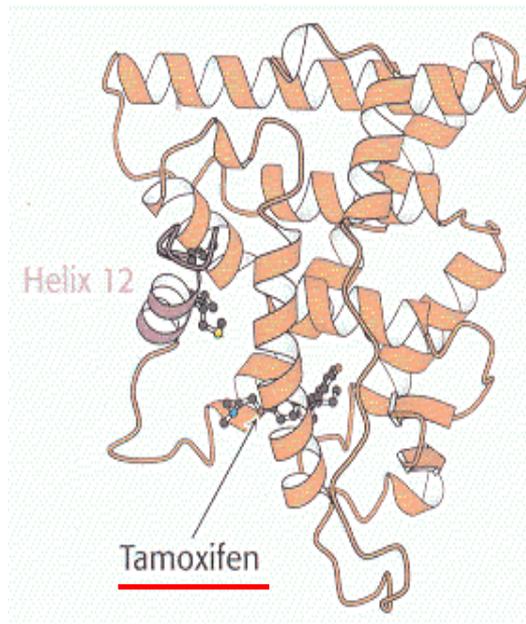
LIGAND	ESTROGEN RECEPTOR $\alpha$	ESTROGEN RECEPTOR $\beta$
17 $\beta$ -Estradiol†	100	100
Tamoxifen‡	4	3
Raloxifen‡	69	16
Genistein‡	4	87

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

## Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes

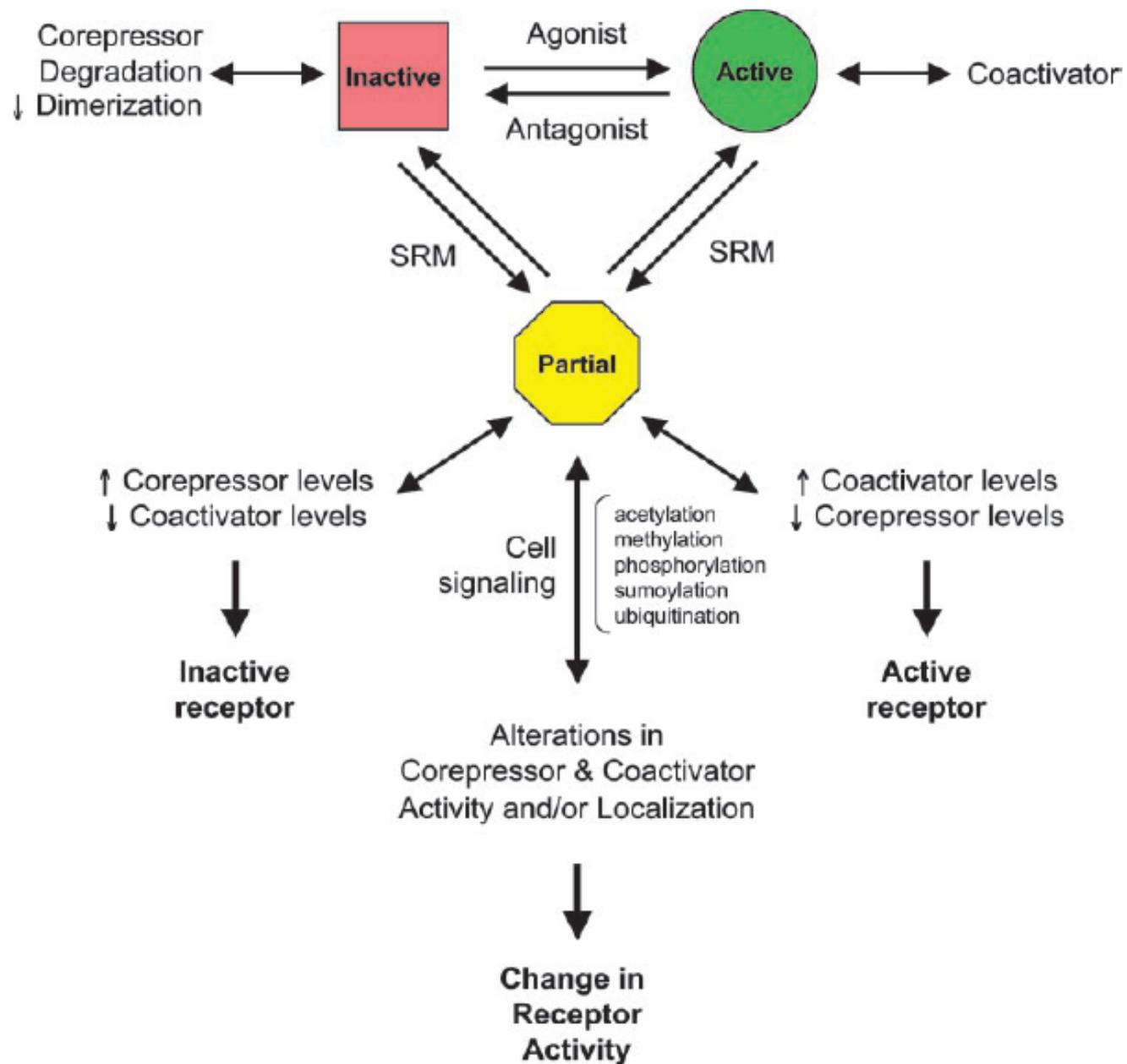


 **FIGURE 31.25 Coactivator–nuclear hormone receptor interactions.** The structure of a complex between the ligand-binding domain of the estrogen receptor with estradiol bound and a peptide from a coactivator reveals that the Leu-X-X-Leu-Leu (LXXLL) sequence forms a helix that binds in a groove on the surface of the ligand-binding domain.

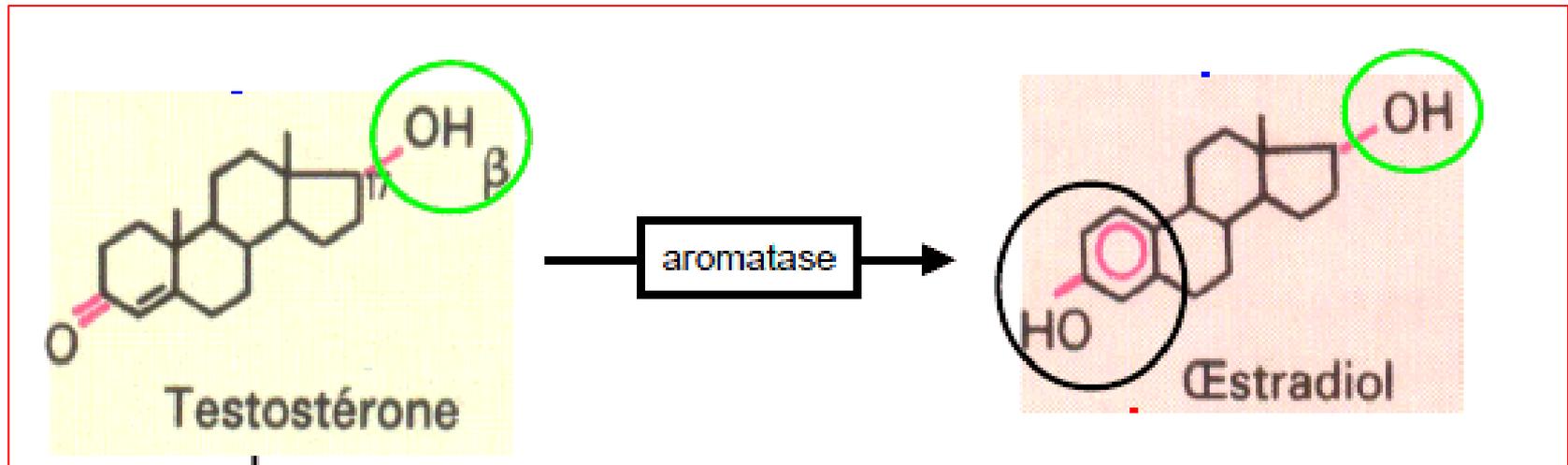


 **FIGURE 31.27 Estrogen receptor–tamoxifen complex.** Tamoxifen binds in the pocket normally occupied by estrogen. However, part of the tamoxifen structure extends from this pocket, and so helix 12 cannot pack in its usual position. Instead, this helix blocks the coactivator-binding site.

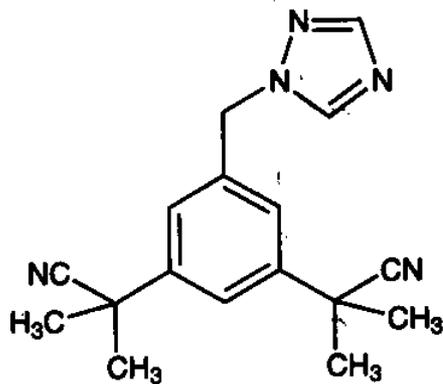
# Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes



# Inhibiteurs de l'aromatase



létrozol



Exemestane (inhibition irréversible de l'enzyme)



# Usages clinique des SERMs et des inhibiteurs de l'aromatase

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

- autre choix thérapeutique avant la ménopause : analogues GnRH
- Efficacité : Tamoxifène  $\leq$  inhibiteurs aromatase  $\sim$  Fulvestrant
- Problèmes de compliance à long terme

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

- Raloxifène (admin. p.o., T1/2  $\sim$ 28 heures)
  - augmentation de la masse osseuse
  - inhibition du risque de fractures vertébrales

### Effets secondaires :

- tous → exacerbation des symptômes de la ménopause (moins avec Als)
- tous sauf inhibiteurs de l'aromatase → risque thrombo-embolique x 2-3
- Tamoxifène → hyperplasie de l'endomètre (cancer x 2-3)
- Raloxifène → crampes jambes
- Inhibiteurs aromatase (fulvestrant ?) → ostéoporose, arthralgies-myalgies

# Progesterone

## Synthèse et sécrétion

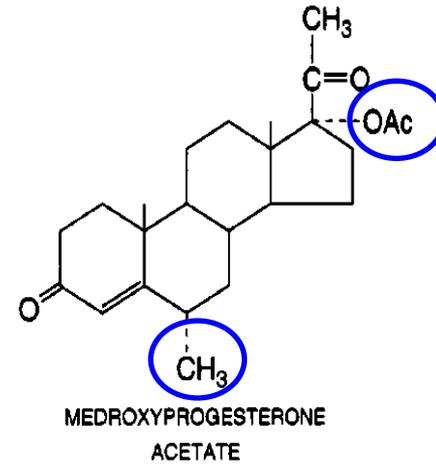
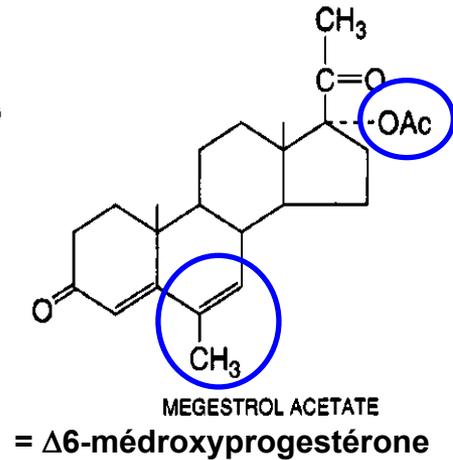
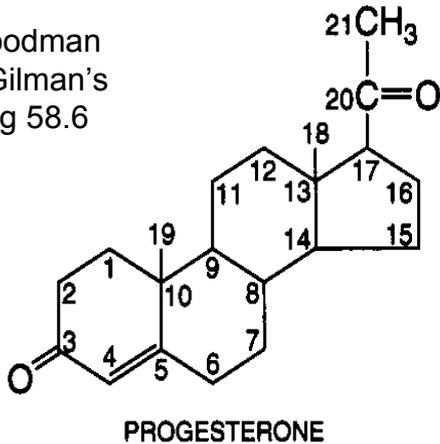
- premier produit de la stéroïdogénèse au départ du cholestérol
- source: cortex surrénal, ovaires, placenta
- liaison à l'albumine plasmatique
- métabolisme hépatique +++
  - effet de premier passage hépatique si p.o.
  - inactive p.o., sauf sous forme micronisée
  - active par voie transcutanée ou 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

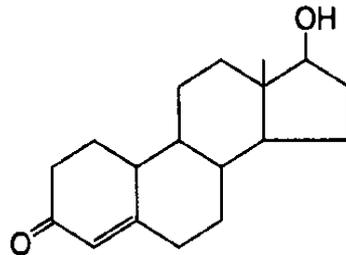
# Progesterone naturelle et dérivés (1)

Goodman  
& Gilman's  
Fig 58.6

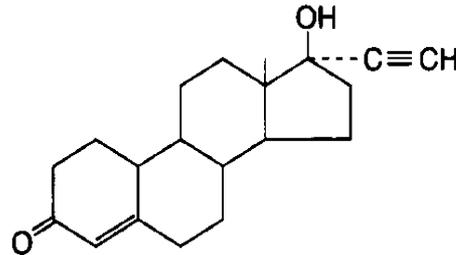


**résistants au métabolisme hépatique**

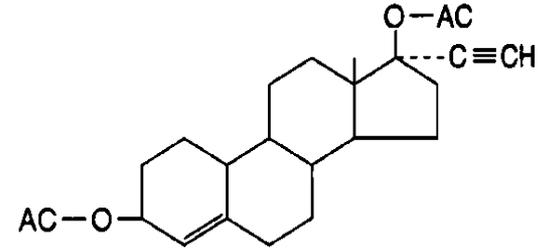
## Progesterone naturelle et dérivés (2)



19-NORTESTOSTERONE

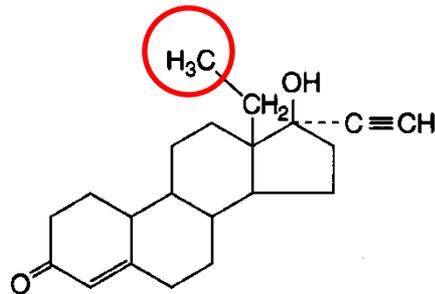


NORETHINDRONE  
= noréthistérone

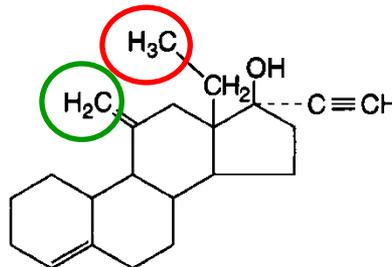


ETHYNODIOL DIACETATE

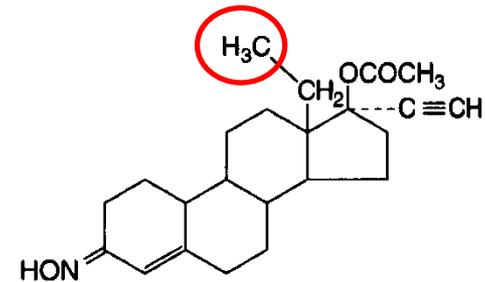
**Estranes = dérivés de la 19-nortestostérone** : surtout progestatifs, mais **aussi androgènes**  
→ dans de nombreux contraceptifs (noréthistérone acétate, lynestrénol)



NORGESTREL



DESOGESTREL  
sans 11-méthylène = gestodène



NORGESTIMATE

**Gonanes = dérivés des estranes** : 13-éthyl => **activité androgénique réduite**  
→ dans contraceptifs de troisième génération (lévonorgestrel, désogestrel)

# Progesterone et dérivés: indications et effets indésirables

- **contraception hormonale** (seuls, ou en association avec estrogènes)
  - Les dérivés C18-C19 sont moins actifs sur l'endomètre et plus anaboliques et ils exercent un rétrocontrôle négatif plus important sur l'axe HH
- **suppression de la sécrétion des gonadotrophines et de la fonction ovarienne** (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 1er trimestre** (uniquement les dérivés de la progestérone en C21 !)
- **prévention de l'accouchement prématuré**  
femmes à haut risque (col court en milieu de gestation, antécédents personnels, grossesse multiples)

## Effets secondaires

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

## Antagonistes et modulateurs des récepteurs à la progestérone

- Mifepristone; ulipristal
- Utilisation : interruption volontaire de grossesse, déclenchement du travail si mort in utero
- « pilule du surlendemain » jusqu'à 5 jours après rapport sexuel (ulipristal)

# Contraception hormonale (1)

## Contraceptifs à base d'associations estro-progestatives

- estrogène = éthinyloestradiol (20-35 µg / dose) ou mestranol (max 50 µg / dose)
- progestagène dérivé de la 19-nor testostérone : 0.5-5 mg équivalent noréthistérone/dose

### • 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 et 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

# Contraception hormonale (3)

## Effets secondaires des contraceptifs hormonaux

- 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
  - 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 (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.