Pharmaco – Contraceptifs, Traitement de la ménopause et des dysfonctions sexuelles

I. Contraception

- **Actions des contraceptifs :**
 - **Centrale** : hypothalamo-hypophysaire => effet antigonadotrope, **blocage de l'ovulation**
 - **Périphérique** : utérus
 - Endomètre => **atrophie**
 - Glaire => **imperméable**
- **Oestrogènes** : retrocontrôle négatif => inhibition sécrétion de FSH et LH
- **Progestatifs** : empêche la nidation (atrophie endométriale), glaire imperméable aux spz
- **Indice de Pearl = nbr grossesses/nbr de cycles exposés**

	Indice de Pearl
Pilule EP	0.3
Pilule P	0.3
Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel	0.2
Dispositif intra-utérin au cuivre	0.6
Préservatifs masculins	2
Spermicides	18
Diaphragme et spermicides	6

Contraceptifs oraux combinés (COC) (pilules oestroprogestatives, pilules combinées)

- Contiennent un **œstrogène (éthinyloestradiol ++)** ET un **progestatif**
- Type de progestatif utilisé détermine génération de la pilule
- Dose d'œstrogène définit COC **mini- ou normodosé** :
 - Minidosé: 15 à 40 µg/cp
 - Normodosé: 50 µg/cp
- **Voie orale :**
 - **Monophasique** : dose fixe EE et P (tous les cp de la plaquette sont identiques)
 - **Biphasique** : 2 types de cp – 2 paliers de dose/mois
 - **Triphasiques** : 3 types de cp – 3 paliers de dose/mois
 - **Multiphasiques** : > 3 types de cp - > 3 paliers de dose/mois
- Plaquettes de 21 ou 28 cp
- Autres voies d'administration :
 - Voie vaginale (Nuvaring®)
 - Voie transdermique (Evra®)
 - Implant : Nexplanon

Effets indésirables des COC et des progestatifs seuls

- **Métabolisme glucidique**
 - Œstrogène augmente glycémie (dose-dépendant)
 - Progestatif augmente la glycémie selon le type (androgénique). Si progestatifs microdosés en continu => pas d'effet sur la glycémie
- **Métabolisme lipidique**
 - Œstrogène : augmentation TG et LDL-CT, diminution HDL-CT
 - Progestatif : variable selon progestatif
- **Facteurs de la coagulation :**
 - Œstrogène : augmente fibrinogène, facteur VII, IX, X, diminue antithrombine III et protéine S
 - Progestatif : peu ou pas d'effet
- **Pression artérielle :**
 - E et P de 1^{ère} et 2^{ème} génération => tendance à augmenter la PA
 - P microdosés en continu => pas d'effet
- **Oubli = grossesse**

- **Interactions médicamenteuses** : médicaments inducteurs enzymatiques réduisent la concentration plasmatique des Cos => diminution du rétrocontrôle => ovulation => augmentation de la probabilité de grossesse
- **Spotting**
- **Mastodynies, kystes fonctionnels de l'ovaire**
- **Nausées, céphalées, prise de poids**
- **Risque de GEU** avec les micropilules
- **Aménorrhée post-pillule**
- **Risque infectieux** : infections génitales basses et urinaires, infections génitales hautes

CI à la pilule EP :

- ATCD thromboemboliques, vasculaires cérébraux, HTA, coronaropathie, ATCD oculaires d'origine vasculaire, cardiopathie décompensée ou avec arythmie
- Cancers du sein, utérus, col
- Hépatite cholestatique, prurit généralisé lors d'une grossesse
- Affection hépatique sévère récente
- Tumeurs hypophysaires

CI à la pilule P seule :

- Cancer du sein, endomètre
- ATCD de GEU
- Hépatite cholestatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse

Risques de la contraception hormonale

- **Risque cardiovasculaire** :
 - Risque artériel : augmentation risque ischémique, IDM, accident vasculaire cérébral ischémique
 - Risque veineux : augmentation facteurs de la coagulation, diminution facteurs inhibiteurs de la coagulation => augmentation risque de thrombose et thromboembolique
 - Risque veineux >> risque artériel
 - Risque de thrombose veineuse augmente avec la dose d'EE
- **Risque cellulaire** :
 - Risque de cancer du col et du sein augmenté
 - Diminution du risque de cancer ovarien, endométrien, colon

Contraception post-coïtale / contragestion

- Dans les 72h : Norlevo® (progestatif)
- Dans les 120h : EllaOne® (prescription médicale) antiprogestatif (inhibe ou retarde l'ovulation)
- Effets indésirables : nausées, vomissements, saignements

II. Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

- Substitution hormonale du déficit en œstrogène post-ménauposique pour éviter : risque d'ostéoporose, symptômes climatériques
- **Oestrogènes** (voie orale, percutanée, gel, vaginale)
- **Oestroprogestatifs** : doivent être associés aux oestrogènes en prévention du risque d'hyperplasie de l'endomètre
- Risques : cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, ATEV, AVC
- Indications :
 - Troubles du climatère (symptômes gênants) : oestradiol, valérate d'oestradiol, tibolone
 - Prévention de l'ostéoporose quand intolérance ou CI aux autres Tt de l'ostéoporose

III. Dysfonction sexuelle

Dysfonction sexuelle masculine

- **Baisse de libido**
- **Dysfonction érectile** : incapacité répétée d'avoir une érection ou de maintenir l'érection
- **Association fréquente avec** : troubles de santé (*HTA, diabète, athérosclérose, obésité, maladies neurodégénératives, troubles psychiques, dépression, anxiété, psychoses, carence en oestrogènes, ...*) et médicaments (*traitements de HBP, KC de prostate, antidépresseurs tricycliques, ISRS, IMAO, benzodiazépines....*) +/- drogues (*alcool...*)

Médicaments de la dysfonction sexuelle :

- **Tt causal, thérapies cognitivo-comportementales, psychothérapies...**
- Médicaments de la dysfonction érectile :
 - **Inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5)** sildénafil, vardénafil, tadalafil; voie orale – relaxation des muscles des artères du pénis – afflux de sang.
IPDE, plusieurs isoenzymes (IPDE 1 à 6) situées dans les muscles lisses – catabolisent GMPcyclique;
 - Simulation sexuelle => NO augmente dans le corps caverneux => activité guanylcyclase augmente => concentration de GMPcyclique augmente => relâchement des muscles lisses artériels => flux sanguin augmente.
 - IPDE-5 +/- spécifique au corps caverneux; son inhibition entraîne l'augmentation de GMPcyclique => flux sanguin dans le corps caverneux augmente => facilitation d'érection
 - Effets indésirables les plus fréquents: céphalées, tachycardie, palpitations, bouffées vasomotrices, hypotension, congestion nasale – effet vasodilatateur non limité au corps caverneux.
 - Risque d'IdM, AVC
 - **Alprostadil (Vitaros®)**
 - Structure chimique identique à prostaglandine E1
 - VD des corps caverneux, augmentation du débit des artères caverneuses -> rigidité pénienne augmentée
 - Délai d'apparition de l'érection (-30min)
 - Durée d'érection 1-2h après application
 - Métabolisme local
 - CI : rapports sexuels avec femme en âge de procréer (ou enceinte)

Dysfonction sexuelle chez la femme

- Pas de Tt médicamenteux spécifique
- Médicaments susceptibles d'induire une baisse de libido ou d'orgasme :
 - Antidépresseurs tricycliques, ISRS, IMAO
 - Neuroleptiques
 - Autres ...