

Hormones et angioedème héréditaire

Pr . Anne Gompel
Unité Gynécologie Endocrinienne,
Cochin-Port Royal
Paris
anne.gompel@aphp.fr



Hormones et AO

androgènes

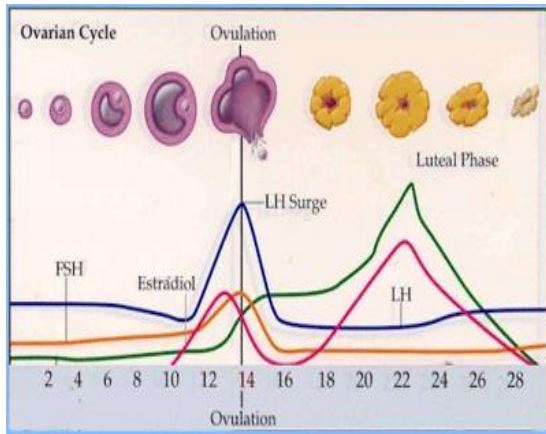


estrogènes



antiandrogènes

Cycles Menstruels : endogènes



estradiol

Progestérone

androgènes



Grossesse: endogènes

estradiol

Progestérone

Contraception: exogènes



Estrogenes:
Ethinyl-E2
estradiol

Progestatifs
PR, AR, ER,
MR

CONTRACEPTIONS HORMONALES DISPONIBLES

- Estro-progestatifs :
 - oraux
 - patch
 - anneau
- Progestatifs norstéroïdes:
 - oraux:
microprogestatifs
Ou à doses antigonadotropes
 - Implant
 - Stérilet Mirena/Jaydess (NORG-IUS)
- Progestatifs pregnanes, norpregnanes

La pilule, patch, anneaux

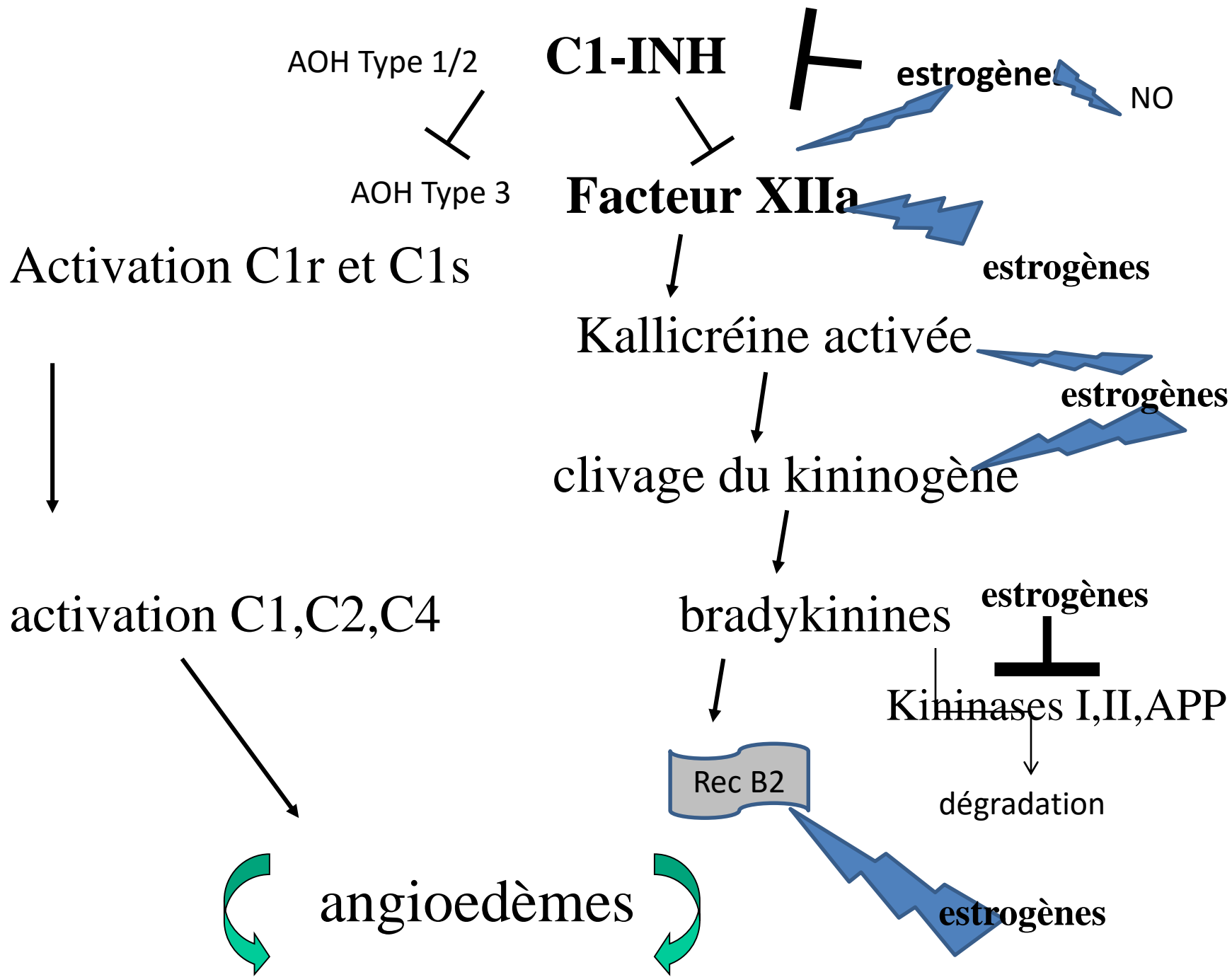


- 1/ **ETHINYL ESTRADIOL/ESTRADIOL**
- 2/ **PROGESTATIF**

Contraception combinée

- Déclenchement ou survenue des crises dans les 3 types d'AOH
- Entre 60 et 80% des femmes (Bork et al Am J Med, 2003, Bouillet et al AJOG 2008)
- Equivalence des voies orales, patch, anneau

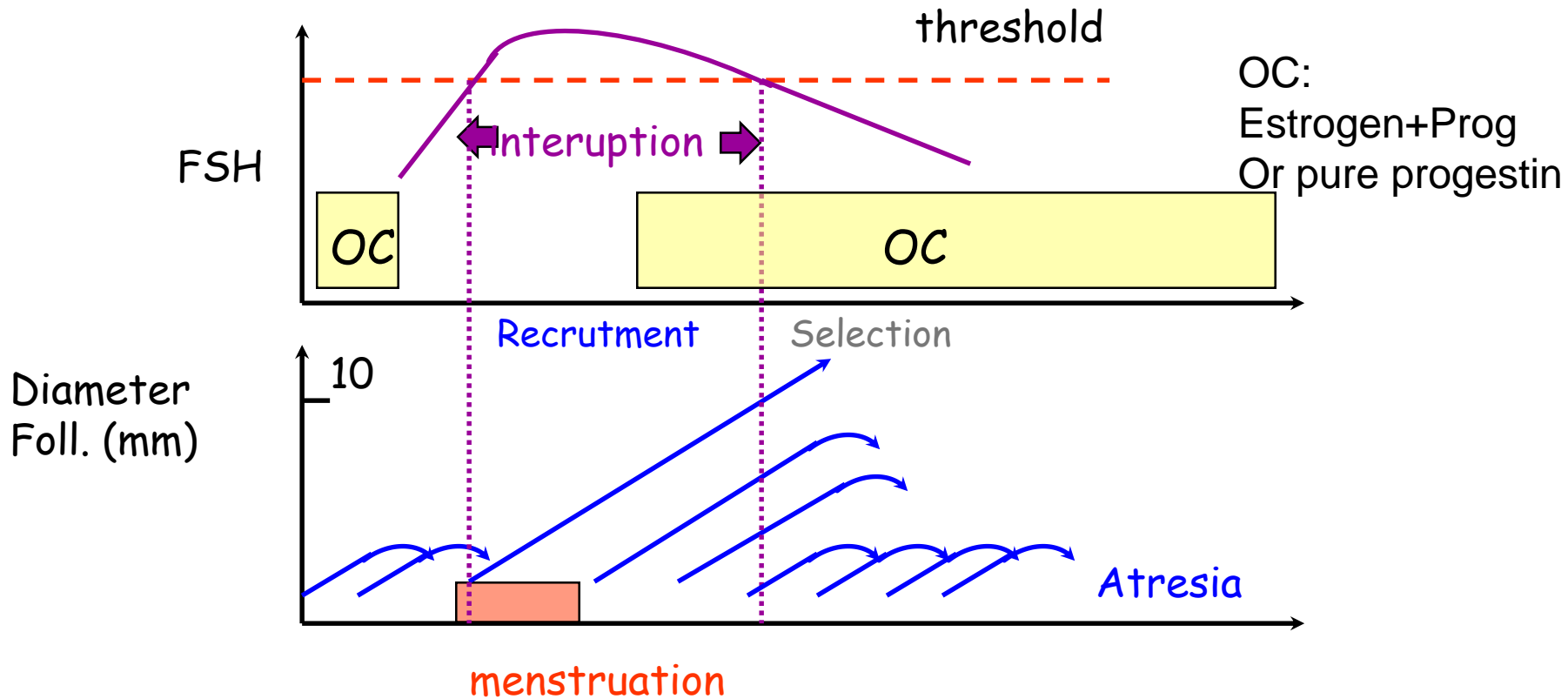
PHYSIOPATHOLOGIE

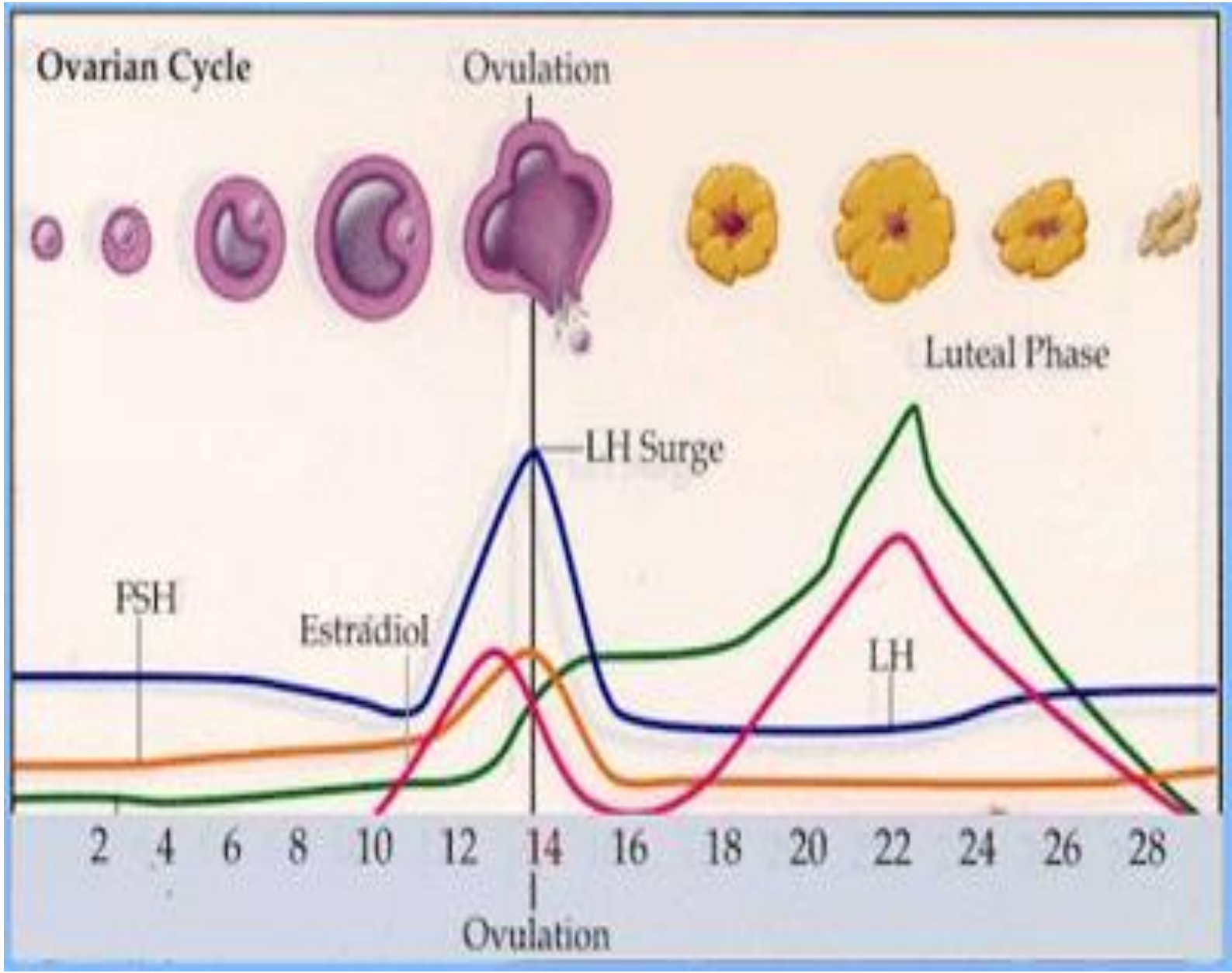


Que peut-on utiliser?

- Contraception Hormonale: progestatifs
- DIU au cuivre
- DIU Norgestrel
- Barrière (diaphragme, preservatifs, spermicides)

Effet Antigonadotrope/antiovulatoire pas de sélection ni de follicule dominant



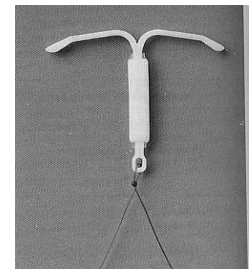


Progestatifs

- Produits de synthèse dérivés soit de la norméthyltestostérone (androgène faible) soit de la 17Hydroxyprogestérone, soit de la spironolactone (antiandrogène)
- Contraceptifs:
 - Effet Direct et/ou antiovulatoire (antigonadotrope)
 - Activité antigonadotrope différente
 - microprogestatifs: faible,
 - Norstéroïdes à 10 mg/j: puissante
 - pregnanes, norpregnanes: +/- puissante
 - GnRH agonistes: les plus puissants antigonadotropes
 - Danazol:androgène et antigonadotrope (complet à 600mg mais pas à 200mg+++)

Microprogestatifs

- L Norgestrel (Microval)
- Desogestrel (Cerazette et génériques)
- Nexplanon
- DIU au norgestrel: Mirena, Jaydess



Progestatifs antigonadotropes pregnanes/Norsteroides

- Lutéran[®] : acétate de chlormadinone
- Lutenyl[®]: acétate de Nomegestrol

- Lynestrenol (orgametril): 5mg/cp → 10 mg androgéniques
mais < Danazol

BENEFICES des PROGESTATFS



doi: 10.1111/cea.12055

Clinical & Experimental Allergy, **43**, 475–482

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

© 2012 Blackwell Publishing Ltd

Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema

C. Saule¹, I. Boccon-Gibod^{2,7}, O. Fain^{3,7}, G. Kanny^{4,7}, G. Plu-Bureau¹, L. Martin^{5,7}, D. Launay^{6,7}, L. Bouillet^{2,7} and A. Gompel^{1,7}

¹Gynaecological Endocrinology Unit, Paris Descartes University, Port Royal Cochin, APHP, Paris, France, ²Internal Medicine Department, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France, ³Internal Medicine Department, Jean Verdier Hospital, APHP, Bondy, France, ⁴Internal Medicine Department, University Hospital of Nancy, Nancy, France, ⁵Dermatology Department, University Hospital of Angers, Angers, France, ⁶Internal Medicine Department, University Hospital of Lille, Lille, France and ⁷Centre National des Angioedèmes à kinines (CREAK), University Hospital of Grenoble, Grenoble, France

Progestatifs en contraception et HAE

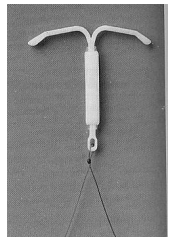
(C.Saule et al , CEA 2013)

- Etude Rétrospective et multicentrique en France CRéAK
- incluant 55 femmes avec AE:
 - 14 Types I and 2 Types II (déficit C1INH)
 - 19 Types III (mutation du XII ou histoire familiale)
 - 20 “idiopathiques”
- Questionnaire au MD expert et interview au téléphone du patient: histoire détaillée des crises, des traitements et le reste de l’histoire clinique

Progestatifs utilisés

(C.Saule et al , CEA 2013)

- Age moyen : 32.1 ans(\pm SD 9.85)
- Progestatifs:
 - **Microprogestatifs ou équivalents** (Etonogestrel (Cérazette[®], Nexplanon[®]), Lnorgestrel (Microval[®]), SIU Norgestrel(Mirena[®]))
 - **Antigonadotropes**
Lynestrenol (10mg/j), Nomégestrol ac (5mg/j) ou
Chlormadinone ac (10mg/j)
 - Suivi moyen: 32.4 mois (\pm 29)



Progestatifs et AE

- 74.5% patientes améliorées avec progestatifs
 - 32% sans symptômes pendant 19.7 mois \pm 19 (range 3 - 72 mois) avec arrêt des traitements
 - 89.5% des patientes améliorées avec AGP et
 - 61.3% avec les microprogestatifs (p=0.013)
- Importance de l' environnement
estrogénique, rôle direct des progestatifs?

EDITORIAL

Clinical & Experimental Allergy **Hereditary and other orphan angioedemas: a new prophylactic option at last?**

This editorial discusses the findings of the paper in this issue by C. Saule et al. [15], pp. 475–482.

This logo highlights the Editorial article on the cover and the first page of the article.

H. J. Longhurst

Consultant Immunologist, Barts Health NHS Trust, London, UK

Progestogens: a new therapeutic option for bradykinin-mediated angioedema?

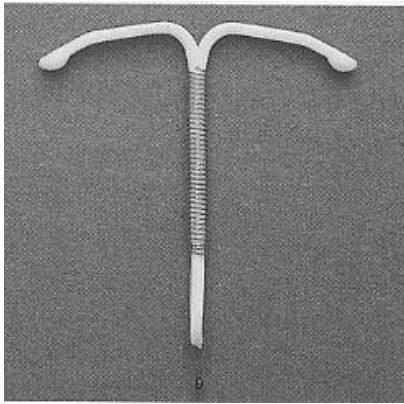
In this issue Saule and colleagues describe use of progestogens by a sizeable cohort of French women with bradykinin-mediated angioedema, both familial and sporadic, with and without C1 inhibitor deficiency. Progestogens emerge as a potentially effective prophylactic against both pregnancy and angioedema, neatly combining a solution for two unmet needs for this group of patients [15].

Women with angioedema may be reluctant to use attenuated androgens because of fear of side-effects. If replicated, Saule's experience is the first report of a new, convenient and well tolerated prophylactic option for this under-resourced group of patients.

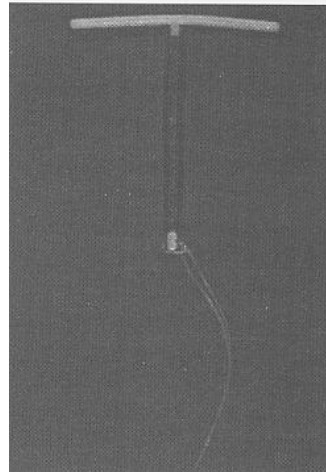
DIU/SIU

- Au cuivre: risque de ménorragies
- Mirena[®]: levonorgestrel:20 µg/jour
- Jaydess[®]:levonorgestrel:14 µg/jour

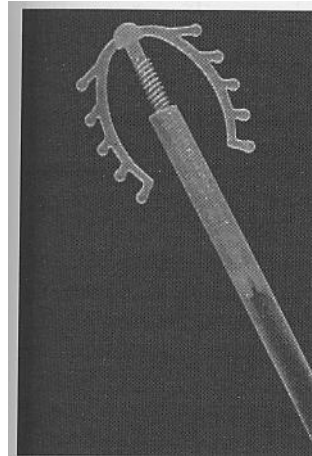
Différents modèles de stérilets



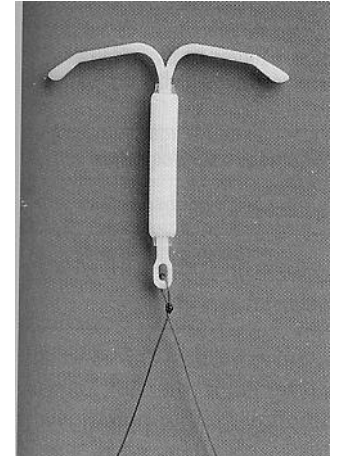
Nova T



Gyne T 380



Multiload 250



Mirena

Stérilets au cuivre

Stérilet au progestatif

Sans contraindication

Contraception d'urgence:

Norgestrel(Norlevo[®]), 1.5 mg: le plus tot possible jusqu'à 72H si accident sous progestatif++

acetate d'Ulipristal (Ellaone[®]), antiprogestatif: jusqu'à 120h

DIU

Danazol

- Androgène atténué
- Doses habituelles: 200mg/j ou ½ ou deux fois /semaine
- À ces doses: petit effet antigonadotrope → associer une contraception (DIU/SIU, microprogestatif?)
- Risques:
 - Hyperandrogénie
 - Troubles du cycle
 - Anomalies hépatiques, adenomes, carcinomes
 - Risque métabolique, prise de P, lipides
 - HTA
 - thrombose

Traitement de l'hirsutisme/hyperandrogénie

- Pas facile: anti androgènes peuvent donner des crises
- Antiandrogènes utilisés:
 - Acétate de cyproterone (Androcur[®])
 - Spironolactone (associé à un progestatif)
 - Flutamide
 - Inhibiteur de la 5 alphareductase
- À utiliser avec précaution+++
- Vaniqa: crème pour le visage

Grossesse

- Aggravation dans 30-55% des cas
- essentiellement crises abdominales
- Chaque grossesse peut être différente , mais dans $\frac{3}{4}$ cas serait identique
- Souvent seule période d'expression dans le type nC1INH
- Rôle du fœtus atteint ou non?
- Période du postpartum à risque
- Accouchement voie basse pas CI ni à la péridurale qui est recommandée dans les césariennes
- allaitement possible
- Oèdeme vulvaire pas exceptionnel
- Place du DPI? Pas en France

Grossesse traitements

- Traitements autorisés : acide tranexamique , concentrés de C1inhibiteur
 - CI: Firazyr, Danazol
- Essayer Acide tranexamique jusqu'à 3g/j ou 1g/4h
- Parfois prophylaxie nécessaire avec 1000/1500 U de C1inh deux voire trois fois/semaine
- Accouchement:
 - prophylaxie par C1INH si crises pendant la grossesse
 - Si césarienne programmée: si AG prophylaxie systématique, mais préférer la péridurale
- Pas de reprise du danazol immédiate ou si nécessaire avec HBPM
- Acide tranexamique possible avec allaitement , 10% de passage dans le lait
- Attention à effet VTE?

Ménopause

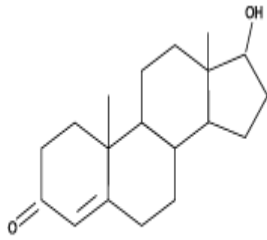
- Epuisement des follicules: carence estrogénique
- Traitement hormonal des signes climatériques estradiol+ progesterone 😞
- Alternatives:
 - abufène
 - Progesterone ou progestatifs +++
 - Estrogènes vaginaux
 - Tibolone
 - DHEA?
 - Prozac, Effexor, Neurontin...
 - Phytoestrogènes???
 - Acupuncture, relaxation, méditation...

HORMONOTHÉRAPIE CANCERS DU SEIN

- Inhibiteurs d'aromatase: antagonisent production d'estradiol a partir des androgènes → non CI
- Tamoxifene: antagoniste/agoniste faible des estrogènes

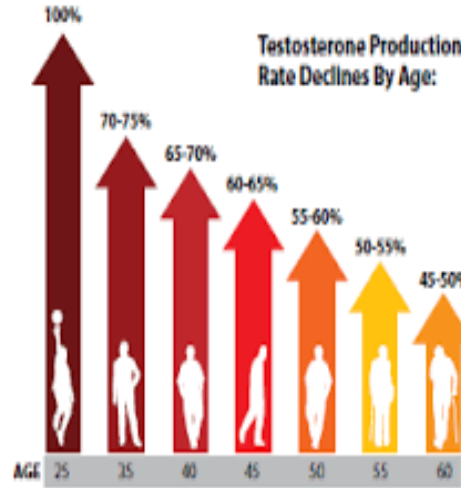
AMP

- Induction de l'ovulation hors FIV:
 - clomid pour troubles de l'ovulation sans doute possible?
 - Gonadotrophines (FSH/HMG) taux plus élevés d'estradiol
- En FIV: risque de crises +++
 - Prophylaxie ou traitement à discuter
 - Place du danazol si réimplantation différée



TESTOSTERONE


Androgènes



Traitements: adenomes /prostate
cancers
antiandrogènes
GnRH a + antiandrogènes,
Estrogènes



Conclusions

- AOH très sensibles aux estrogènes 
- progestatif traitement de première ligne + contraception
- Attention aux SERMs (Tamoxifene, Raloxifene)
- Privilégier les alternatives non estrogéniques à chaque fois que possible