

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1998

B-U LIMOGES SANTE



D 106 032942 2

THESE N° 332/1

L'ESTROGENOTHERAPIE
LA MENOPAUSE
ET LA CONTRACEPTION



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 1998

par

Joëlle-Véronique GOULMY

née le 2 avril 1973 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

| | |
|---|-----------|
| Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX | PRESIDENT |
| Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i> | JUGE |
| Madame Isabelle CHASSAING-NEGRIER, <i>Docteur en Médecine</i> | JUGE |
| Madame Voa RATZIMBAZAFY, <i>Pharmacien hospitalier</i> | JUGE |

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur **GHESTEM** Axel

ASSESEURS : Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

Monsieur **DREYFUSS** Gilles- Maître de Conférences

PROFESSEURS :

| | |
|----------------------------------|--|
| BENEYTOUT Jean-Louis..... | Biochimie et Biologie moléculaire |
| BERNARD Michel..... | Physique-Biophysique |
| BOSGIRAUD Claudine..... | Bactériologie-Virologie Parasitologie |
| BROSSARD Claude..... | Pharmacotechnie |
| BUXERAUD Jacques..... | Chimie Organique Chimie Thérapeutique |
| CARDOT Philippe..... | Chimie analytique |
| CHULIA Albert..... | Pharmacognosie |
| CHULIA Dominique..... | Pharmacotechnie |
| DELAGE Christiane..... | Chimie Générale et Minérale |
| GHESTEM Axel..... | Botanique et Cryptogamie |
| HABRIOUX Gérard..... | Biochimie Fondamentale |
| LACHATRE Gérard..... | Toxicologie |
| MOESCH Christian..... | Hygiène-Hydrologie-Environnement |
| LOUDART Nicole..... | Pharmacodynamie |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

pour l'affection et le réconfort que je trouve toujours auprès d'eux.
Vous m'avez épaulée, encouragée et supportée tout au long de mes études,
veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A Arnaud, mon frère et Karine,

pour leur soutien et leur encouragement.

A Philippe,

pour la patience dont il a toujours su faire preuve,
pour son soutien de tous les instants, pour son éternel optimisme,
qu'il trouve ici le témoignage de toute ma tendresse.

A mes grands-parents,

A toute ma famille,

A toute ma future belle-famille,

A la mémoire de Danièle et Clémence Mons.

A Marie,

pour notre soutien et nos encouragements mutuels tout au long de ces années.

A Francette,

pour son aide précieuse et les nombreuses heures consacrées à l'élaboration de cette thèse, pour son enthousiasme de tous les instants, son esprit d'initiative et ses compétences.

A Jean-Pierre, son mari,

dont la patience n'a eu d'égale que la bonne humeur.

A Jacqueline,

pour son aide, ses conseils judicieux et le temps consacré à l'élaboration de ce travail malgré le poids de sa douleur.

A Gérard, son mari,

à qui je dédie ce travail pour son courage et sa dignité de tous les instants.

A tous ceux

que j'ai rencontrés et appréciés au cours de ces années.

A Monsieur HABRIOUX Gérard,

Professeur des Universités de Biochimie Fondamentale,
qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Nous le remercions pour la confiance qu'il nous a accordée dans la réalisation
de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance pour la qualité
de son enseignement.

A Monsieur COMBY Francis,

Maître de Conférences de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique,
qui a consacré une partie de son temps à ce travail.

Sans sa disponibilité, ses conseils éclairés et sa compréhension, ce travail
n'aurait pas été ce qu'il est.

Qu'il soit assuré de notre gratitude pour son aide et de notre considération.

A Madame CHASSAING-NEGRIER Isabelle,

Docteur en médecine, Rhumatologue à Limoges.

Pour ses compétences et ses judicieux conseils qui ont permis la réalisation de cette thèse, pour avoir accepté d'être membre du jury malgré des circonstances douloureuses.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et qu'elle soit assurée de mon profond respect.

A Madame RATZIMBARAFY Voa,

Pharmacien hospitalier au C.H.R.U de Limoges.

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir accepté avec une grande gentillesse de juger cette thèse.

Soyez assurée de toute notre reconnaissance pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos encouragements et vos compétences lors de nos stages hospitaliers.

- PLAN -

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE
LA FONCTION OVARIENNE

I. L'EVOLUTION DE L'OVAIRE ET LE CYCLE OVARIEN

1. Le cycle menstruel
2. Le cycle ovarien
 - 2.1. Le développement du follicule et de l'ovule
 - 2.2. La formation du corps jaune

II. LA REGULATION DE LA FONCTION OVARIENNE

1. Description des trois étages
 - 1.1. L'hypothalamus
 - 1.2. L'hypophyse
 - 1.3. L'étage ovarien
 - 1.4. Les applications en contraception et ménopause
2. Concentrations plasmatiques hormonales au cours d'un cycle menstruel
3. Régulation hormonale de la fonction ovarienne

III. LES ESTROGENES

1. Hormone : définition, mode d'action, régulation
 - 1.1. Qu'est-ce qu'une hormone ?
 - 1.2. Mode d'action des hormones
2. Présentation des différents estrogènes
 - 2.1. Classification
 - 2.2. Synthèse des estrogènes
 - 2.3. Sort des estrogènes
 - 2.4. Comparaison de trois estrogènes
 - 2.5. Propriétés physiologiques et rôle des estrogènes

DEUXIEME PARTIE L'ESTROGENOTHERAPIE. Ses indications

Chapitre 1. LA MENOPAUSE

I. L'EPIDEMIOLOGIE

II. MENOPAUSE, PERIMENOPAUSE, POSTMENOPAUSE

III. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENOPAUSE

1. La préménopause

- 1.1. Première phase dite phase folliculaire courte
- 1.2. Seconde phase dite "du corps jaune inadéquat"
- 1.3. Troisième phase de préménopause : l'anovulation

2. La postménopause ou ménopause confirmée

IV. LES CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA MENOPAUSE

1. Les signes cliniques de la péri à la postménopause débutante

- 1.1. Irrégularités des cycles
- 1.2. Troubles vasomoteurs
- 1.3. Troubles psychiques
- 1.4. Troubles sexuels
- 1.5. Troubles urinaires
- 1.6. Modifications cutanées et pileuses
- 1.7. Prise de poids
- 1.8. Estrogènes et fonctions cérébrales

2. Les conséquences à long terme

- 2.1. L'ostéoporose
- 2.2. Les conséquences cardiovasculaires
- 2.3. Les cancers en postménopause

V. LE THS, TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Introduction

1. Généralités

- 1.1. Comment traiter ?
- 1.2. Qui traiter ?
- 1.3. Quand traiter ?
- 1.4. Bilan de départ-surveillance

2. L'hormonothérapie substitutive
 - 2.1. L'estrogénothérapie substitutive
 - 2.2. Les progestatifs
 - 2.3. L'association estrogène + progestatif
3. Les modalités du traitement
 - 3.1. La périménopause
 - 3.2. La ménopause confirmée
4. Personnalisation du traitement
 - 4.1. Le traitement n'est pas bien toléré
 - 4.2. Le traitement n'est pas efficace : des symptômes persistent
 - 4.3. Les règles surviennent en dehors de la fenêtre thérapeutique
 - 4.4. Les métrorragies perthérapeutiques
 - 4.5. Les faux incidents
 - 4.6. Les cas particuliers
5. L'observance
 - 5.1. Facteurs de l'observance
 - 5.2. Motifs d'arrêt du THS
 - 5.3. Comment optimiser l'observance ?
6. Contre-indications
 - 6.1. Contre-indications absolues
 - 6.2. Contre-indications relatives
7. THS et risque cardiovasculaire
 - 7.1. Hormonothérapie substitutive et risque coronarien
 - 7.2. Hormonothérapie et AVC
8. THS et cancer
 - 8.1. Cancer du sein
 - 8.2. Cancer de l'endomètre
 - 8.3. Cancer du colon
9. Mortalité et THS
10. Coût du THS
 - 10.1. Coût direct du THS
 - 10.2. Les coûts liés aux pathologies de la ménopause :
Quelle est la part que l'on peut éviter par le traitement ?

VI. NOUVEAUTES EN 1998

Chapitre 2. LA CONTRACEPTION ORALE

Introduction

I. GENERALITES

1. Différentes méthodes de régulation des naissances
 - 1.1. La contraception orale
 - 1.2. La contraception par dispositif intra-utérin (DIU)
 - 1.3. Les autres contraceptions
2. Répartition des méthodes de régulation des naissances
3. Critères d'une contraception satisfaisante
 - 3.1. Efficacité
 - 3.2. Innocuité
 - 3.3. Réversibilité
 - 3.4. Acceptabilité

II. MODE D'ACTION D'UN CONTRACEPTIF ORAL

1. Les estroprogestatifs
 - 1.1. Les estroprogestatifs combinés
 - 1.2. La pilule séquentielle
2. Les progestatifs seuls
 - 2.1. Les progestatifs normodosés (ou macrodosés) et injectables
 - 2.2. Les microprogestatifs

III. PHARMACOLOGIE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Composition des pilules estroprogestatives
2. Composition des pilules progestatives

IV. LES DIFFERENTES METHODES UTILISEES

1. Les méthodes d'association
 - 1.1. Méthode combinée
 - 1.2. Méthode séquentielle
2. La contraception progestative
 - 2.1. Progestatifs continus microdosés ou "micropilule"
 - 2.2. Progestatifs discontinus macrodosés à forte dose
 - 2.3. Progestatifs à longue durée d'action (progestatifs "retard")
3. L'efficacité des pilules
4. La classification des estroprogestatifs

5. Les différentes pilules sur le marché en France

5.1. Pilules contraceptives

5.2. Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs

V. INCIDENTS

VI. ACCIDENTS

1. Accidents cardio-vasculaires de la contraception hormonale

1.1. Accidents coronariens : un risque très faible avant 35 ans

1.2. Accidents vasculaires cérébraux : un risque actuellement très faible

1.3. Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

2. Accidents hépatiques

3. Cancer

3.1. Cancer du sein

3.2. Cancer de l'endomètre

3.3. Cancer du col de l'utérus

3.4. Cancer de l'ovaire

VII. CONTRE-INDICATIONS

1. Contre-indications des estroprogestatifs

1.1. Contre-indications absolues

1.2. Contre-indications relatives

2. Contre-indications aux progestatifs microdosés

VIII. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. Médicaments diminuant l'efficacité des contraceptifs oraux

2. Médicaments augmentant l'efficacité des contraceptifs oraux

3. Effet des contraceptifs stéroïdiens sur les autres médicaments

3.1. Potentialisation des actions médicamenteuses

3.2. Diminution des actions médicamenteuses

IX. SURVEILLANCE D'UNE CONTRACEPTION ORALE

ESTROPROGESTATIVE

1. Visite de première prescription

2. Surveillance ultérieure

X. CHOIX DE LA CONTRACEPTION ET DES CONTRACEPTIFS

ORAUX

1. La contraception orale de l'adolescente

2. La contraception chez la femme de plus de 35 ans

3. La contraception chez la femme entre 18 et 35 ans

4. La contraception des femmes à risque

- 4.1. Le diabète
- 4.2. L'hyperlipidémie
- 4.3. L'hypertension artérielle
- 4.4. Les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires
- 4.5. Les thromboses veineuses profondes
- 4.6. La contraception des femmes ayant une pathologie gynécologique bénigne

5. Indications particulières

- 5.1. Le tabagisme : une information objective
- 5.2. Le post-abortum
- 5.3. Le post-partum
- 5.4. Une utilisation possible en cas d'obésité ou de varices
- 5.5. La contraception en cas de vascularite

6. Contraception du lendemain

XI. QUESTIONS QUE PEUVENT POSER LES FEMMES SOUS CONTRACEPTION ORALE

XII. DE LA CONTRACEPTION AU THS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

En raison de la complexité de la physiologie des hormones sexuelles féminines, la pharmacologie de la fonction ovarienne est très riche. Elle concerne d'une part les pathologies comme les aménorrhées, l'insuffisance ovarienne, l'hirsutisme, les dystrophies ou le cancer et, d'autre part, l'utilisation des estroprogestatifs comme contraceptifs et comme substituts lors de la ménopause, ces deux dernières indications faisant l'objet de ce travail.

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est devenu aujourd'hui une préoccupation médicale mais aussi socio-économique.

C'est une préoccupation médicale car elle assure à la femme ménopausée un bien-être à court terme et une prévention à long terme de l'ostéoporose et des maladies cardio-vasculaires.

C'est aussi un phénomène social puisque le nombre de femmes ménopausées augmente du fait de la stabilité de l'âge de la ménopause associée à une augmentation de l'espérance de vie.

Le rapport bénéfices/coût de ces médicaments agissant sur la première cause de mortalité féminine, les maladies cardio-vasculaires, et sur la fracture du col fémoral, fléau économique qui touche la femme de 70 ans et qui peut l'handicaper tout le reste de sa vie, est en faveur d'un traitement systématique de toutes les femmes ménopausées sans contre-indication.

Introduite par Pincus en 1956, définitivement adoptée par la loi Neuwirth en 1967, la contraception orale est aujourd'hui la méthode contraceptive la plus largement utilisée. Ces dernières années, si l'émergence du Sida a fait augmenter l'utilisation du préservatif, la pilule reste la méthode de choix, en France, puisqu'elle intéresse 30 % des femmes en activité génitale.

Les produits contraceptifs sont de mieux en mieux tolérés, atteignant un palier d'efficacité remarquable, mais leur prescription à grande échelle et au long cours comporte quelques risques et modifications physiologiques que la réduction de posologie, le respect des contre-indications et la surveillance doivent permettre de minimiser.

La diversité des présentations hormonales disponibles devrait permettre une contraception satisfaisante à l'échelon individuel.

Même si la ménopause et la contraception sont une indication commune aux estrogènes, l'une utilise des estrogènes naturels ou semi-naturels et l'autre une seule molécule, l'éthinyl-estradiol.

PREMIERE PARTIE

LA FONCTION OVARIENNE

L'ovaire comporte un cortex qui contient les ovocytes dans leurs follicules et une zone médullaire contenant des cellules sécrétrices de stéroïdes. Il est suspendu dans la cavité péritoniale par le ligament large, par où lui parviennent vaisseaux et nerfs.

I. L'EVOLUTION DE L'OVAIRE ET LE CYCLE OVARIEN

1. Le cycle menstruel

A l'inverse de ce que l'on observe chez l'homme où la production des spermatozoïdes est continue, la production de l'ovule, gamète femelle, suivie de sa libération par l'ovaire, l'OVULATION, constitue un phénomène cyclique. Ce profil d'activité cyclique est aussi vrai pour la fonction et la structure de la presque totalité de l'appareil reproducteur chez la femme.

Ces cycles portent le nom de cycles menstruels.

La longueur du cycle menstruel varie beaucoup d'une femme à l'autre, mais la durée moyenne se situe aux environs de 28 jours. Le premier jour de menstruation (l'écoulement de sang menstruel) constitue le premier jour du cycle (1).

2. Le cycle ovarien

Les ovaires sont différenciés entre les sixième et huitième semaines de la vie foetale au cours desquelles les ovogonies augmentent par mitose jusqu'à six à sept millions. Elles subissent ensuite la méiose et les ovocytes qui en résultent sont arrêtés en prophase méiotique aux alentours du 7ème mois de vie foetale.

Pendant, à la naissance, le nombre de follicules primordiaux s'est déjà considérablement réduit. L'individu de sexe féminin naît avec un nombre fini de cellules germinales qui ne cessera de décroître par des phénomènes d'ovulation d'une part, d'atrésie d'autre part, et ceci jusqu'à la ménopause.

L'ovaire, tout comme le testicule, a deux fonctions :

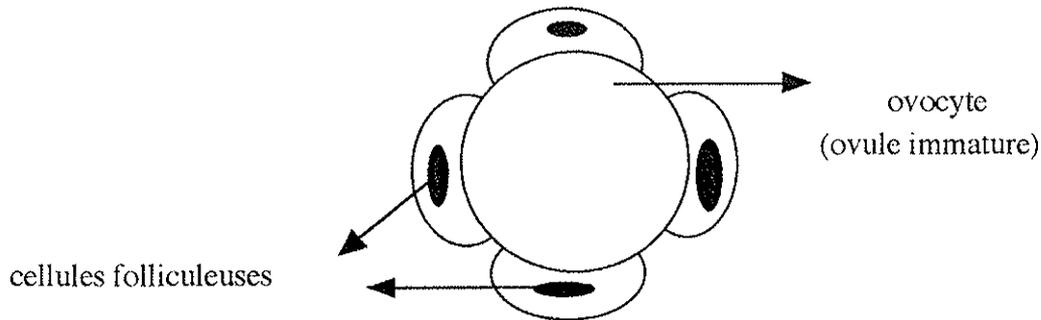
- production d'ovules,
- sécrétion des hormones sexuelles femelles : les estrogènes,
et la progestérone.

Remarque : L'ovaire passe par trois stades évolutifs :

- la période prépubertaire,
- la phase de vie génitale active,
- la période postménopausique.

2.1. Le développement du follicule et de l'ovule

A la naissance, les ovaires contiennent un nombre total d'ovules immatures variant de 300 000 à 400 000. Ces ovules immatures s'appellent follicules primordiaux ou ovocytes et ils sont entourés de 3 à 4 cellules folliculeuses.



Il existait déjà de tels follicules primordiaux dans les ovaires du fœtus. Ils étaient au nombre de 4 millions vers le quatrième mois de vie intra-utérine. A la naissance, ils ne seront plus que 300 000 à 400 000 et, de plus, il ne s'en fabriquera plus.

A partir de la puberté, à chaque cycle menstruel, c'est un seul follicule primordial qui évoluera jusqu'à sa maturation complète. Au total, pendant la période d'activité génitale de la femme, 300 à 400 follicules seulement subissent le cycle complet de la maturation (1,8).

2.1.1. L'ovogénèse

C'est l'histoire d'une méiose interrompue.

Dans l'ovocyte, la méiose démarre pendant la vie embryonnaire et ne s'achève qu'à l'ovulation après être restée bloquée pendant plusieurs années. Les gonocytes primordiaux se multiplient et donnent des ovogonies qui vont se multiplier par mitoses successives jusqu'au 7^{ème} mois de vie embryonnaire. Quelques 4 millions d'ovogonies sont ainsi formées. Puis, il y a arrêt des divisions mitotiques, ce qui met un terme définitif à la multiplication des futures cellules sexuelles féminines.

Une ultime synthèse d'ADN, non suivie de division cellulaire, marque la fin des mitoses et le début de la méiose. Ce passage transforme l'ovogonie en ovocyte I, appelé encore ovocyte de premier ordre (8).

La méiose se déroule en plusieurs étapes, mais elle s'arrête à la fin de la prophase de la première division, c'est-à-dire durant la vie fœtale. Un ovocyte au repos est entouré de quelques cellules aplaties : le follicule primordial.

Chez le fœtus, toutes les ovogonies se sont développées en ovocytes de premier ordre qui ont commencé alors leur première division méiotique en répliquant leur ADN mais qui ne la terminent pas.

Par conséquent, toutes les cellules germinales présentes au moment de la naissance sont des ovocytes de premier ordre contenant 46 chromosomes. Ces cellules sont en arrêt méiotique. Cet état se poursuit jusqu'à la puberté et à l'apparition d'activité dans les ovaires (1).

En fait, seuls les ovocytes de premier ordre destinés à l'ovulation achèvent leur division méiotique car cette division survient juste avant l'ovulation. Cette division est analogue à la division des spermatocytes de premier ordre, dans la mesure où chaque cellule fille reçoit 23 chromosomes, chacun ayant 2 chromatides. Toutefois, au cours de cette division, une des cellules filles, l'ovocyte de deuxième ordre, retient presque tout le cytoplasme. L'autre cellule fille qui porte le nom de premier globule polaire est très petite et adhère à l'ovocyte de deuxième ordre.

Ainsi, l'ovocyte de premier ordre, qui est déjà aussi gros que l'ovule mûr, transmet à l'ovocyte de deuxième ordre la moitié de ses chromosomes et presque tout son cytoplasme riche en nutriments.

La deuxième division méiotique se produit dans la trompe de Fallope, après l'ovulation, mais seulement si l'ovocyte de deuxième ordre est fécondé par un spermatozoïde. Une fois encore, une cellule fille, à laquelle on donne maintenant le nom d'ovule, retient presque tout le cytoplasme, alors que l'autre, le deuxième globule polaire, est très petit et non fonctionnel.

Le premier globule polaire subit une deuxième division méiotique en même temps que l'ovocyte de deuxième ordre. Toutefois, ni les cellules qui découlent de cette division ni le deuxième globule polaire ne sont fécondés. Toutes ces cellules dégénèrent sauf l'ovule, si bien que chaque ovocyte de premier ordre ne produit qu'un seul ovule (1).

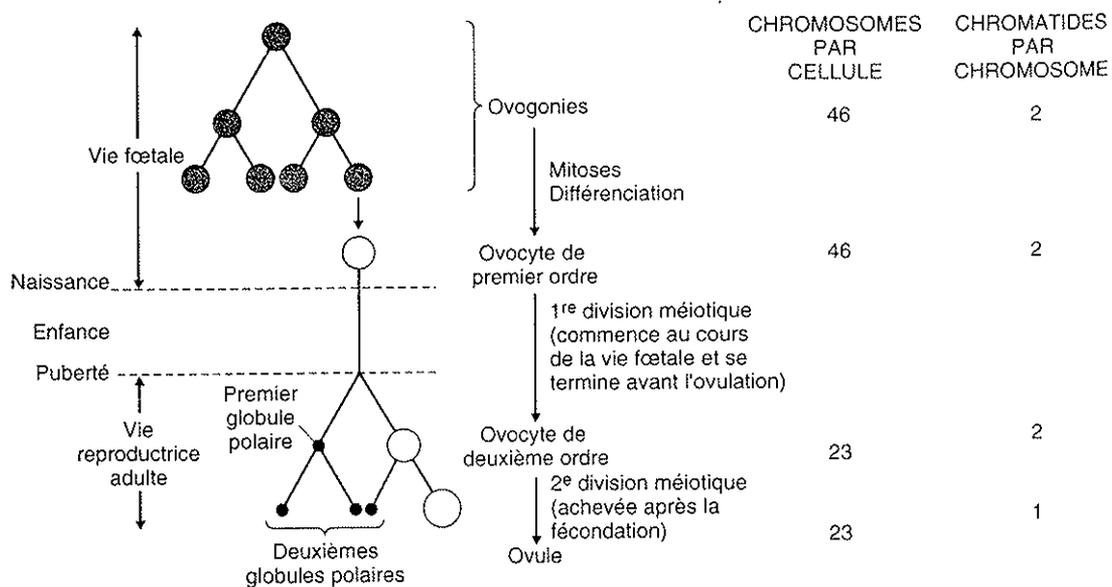


Figure n° 1 : L'ovogénèse (1).

2.1.2. La croissance folliculaire (1)

Au cours de chaque phase folliculaire, un follicule se développe pour donner un *follicule de De Graff*. Les follicules commencent au stade de follicules primordiaux : l'ovocyte primaire est alors entouré d'une seule couche de cellules, la GRANULOSA. On note ensuite une augmentation des dimensions de l'ovocyte, une prolifération des cellules de la granulosa autour de celui-ci en couches multiples, et la séparation de l'ovocyte de la granulosa par une couche épaisse de substance, la ZONE PELLUCIDE. Puis, la granulosa se creuse d'une cavité, l'ANTRUM, rempli de liquide folliculaire, repoussant l'ovocyte à la périphérie.

Au début de chaque cycle menstruel, 10 à 25 follicules au stade préantral commencent à se développer en follicules antraux. Ensuite, a lieu une autre sélection. Un seul follicule, le follicule dominant, continue son développement; les autres vont dégénérer : ce phénomène s'appelle l'ATRESIE, et il concerne les follicules à tous les stades de leur développement. A ce stade, le tissu conjonctif ovarien entourant le follicule se différencie et forme des enveloppes, les thèques. La thèque interne, richement vascularisée, joue un rôle important dans la sécrétion des estrogènes. La thèque externe, fibreuse, joue un rôle protecteur.

Le follicule continue à grandir, les cellules de la granulosa forment alors le *cumulus proligère ou oophorus*, une sorte de monticule faisant saillie dans l'antrum. Quand l'ovulation approche, l'ovocyte de premier ordre termine sa première division méiotique et devient un ovocyte de deuxième ordre. Ensuite, le cumulus se sépare de la paroi folliculaire, si bien qu'il flotte librement, avec l'ovocyte qu'il enveloppe, dans le liquide de l'antrum. A maturité, le follicule nommé alors follicule de De Graff, devient si volumineux qu'il fait saillie à la surface de l'ovaire.

Ce phénomène survient vers le 14^{ème} jour du cycle menstruel. La paroi s'amincit au niveau de l'ovocyte puis se rompt le 14^{ème} jour du cycle, libérant ainsi l'ovocyte. Le liquide folliculaire est expulsé et le follicule s'affaisse.

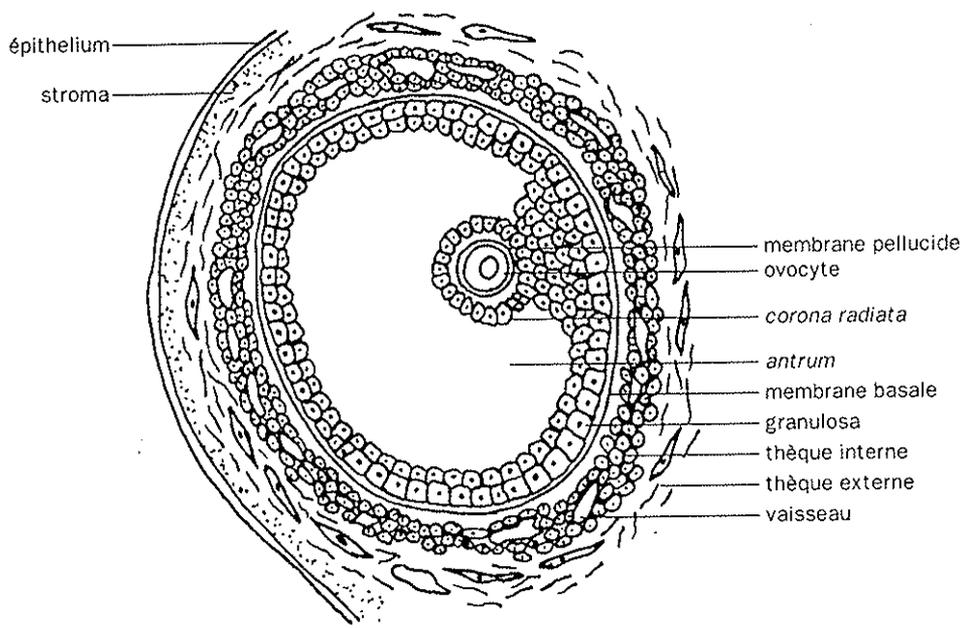


Figure n°2 : Follicule de De Graaf (3).

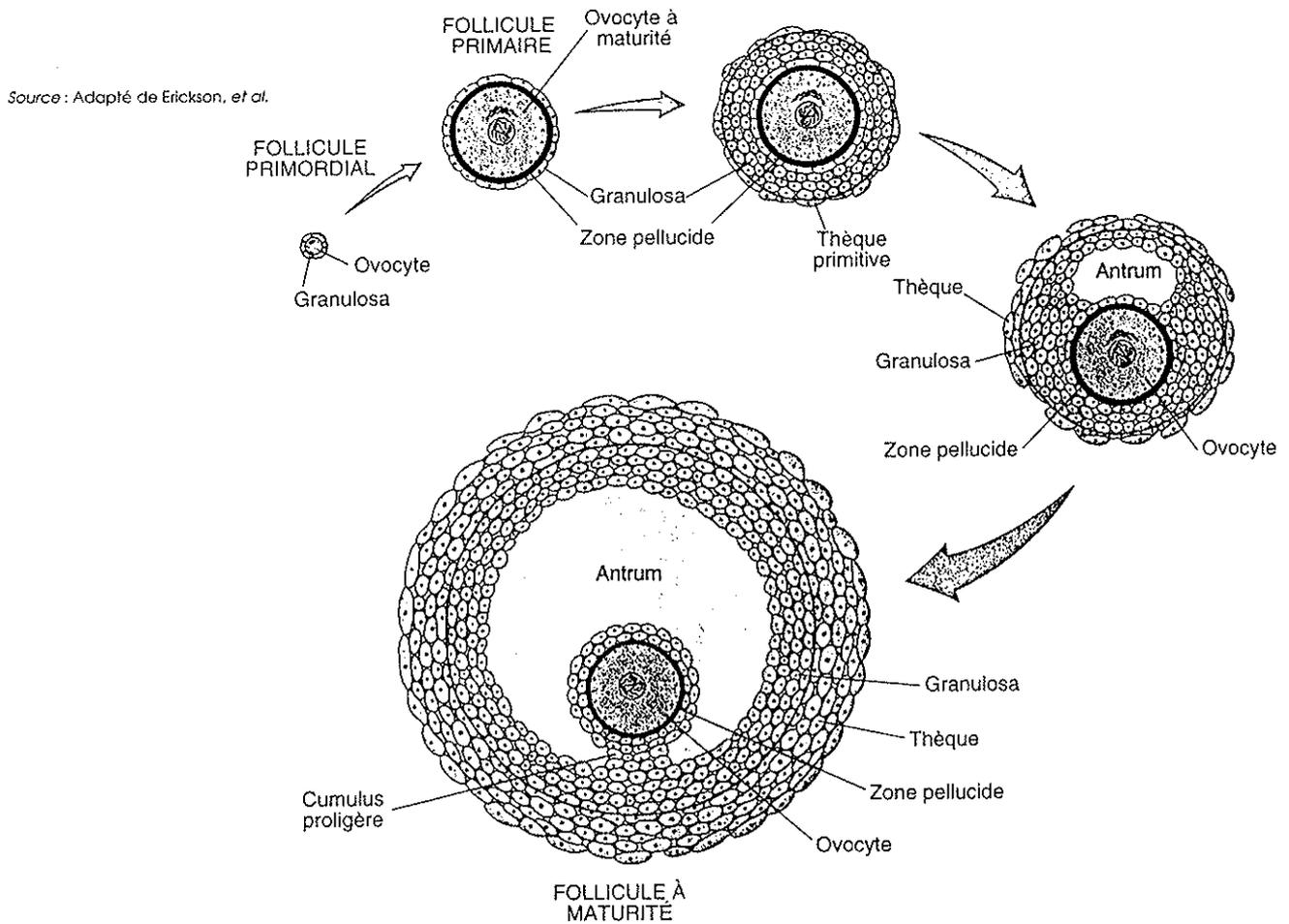


Figure n°3 : Développement d'un ovocyte et d'un follicule ovarien humains (1).

2.2. La formation du corps jaune (1.3)

Le follicule rompu évolue en corps jaune. Les cellules de la granulosa et de la thèque interne grossissent. Elles se chargent d'un pigment jaune, la lutéine. Ces cellules sont appelées cellules lutéales et l'ensemble de ces cellules constitue le corps jaune. Si l'ovule a été fécondé, le corps jaune subsiste. En l'absence de fécondation, le corps jaune, atteignant son développement maximal en 10 jours, dégénère rapidement, envahi par du tissu conjonctif. Il ne laisse alors à la surface de l'ovaire qu'une cicatrice fibreuse, le *corpus albicans*.

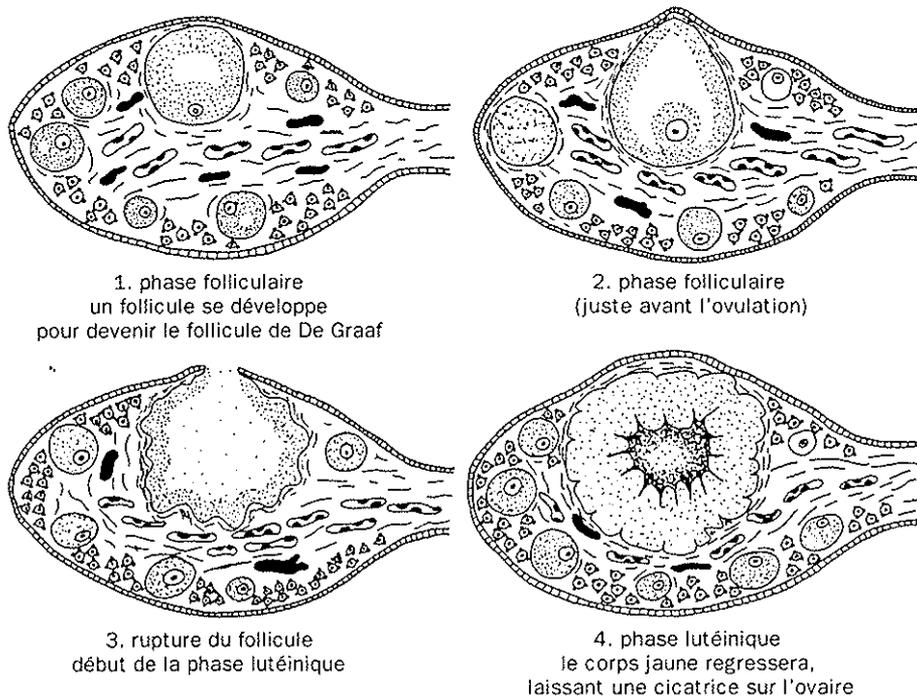


Figure n° 4 : Aspects de l'ovaire à différents moments du cycle (3).

Du point de vue de la fonction ovarienne, on peut donc diviser le cycle menstruel en deux phases presque égales en durée et séparées par l'ovulation :

- la phase folliculaire : un seul follicule et un seul ovocyte se développent jusqu'à maturité,

- la phase lutéale qui débute par l'ovulation et qui dure jusqu'à disparition du corps jaune.

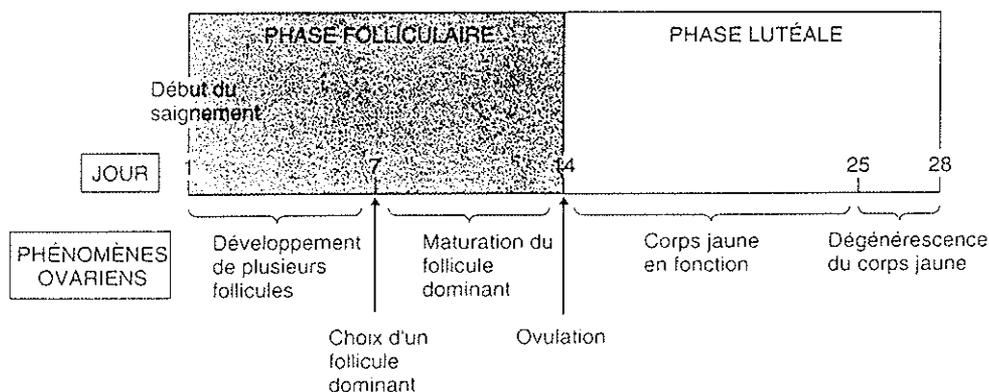


Figure n° 5 : Résumé des phénomènes qui surviennent dans les ovaires au cours du cycle menstruel (1).

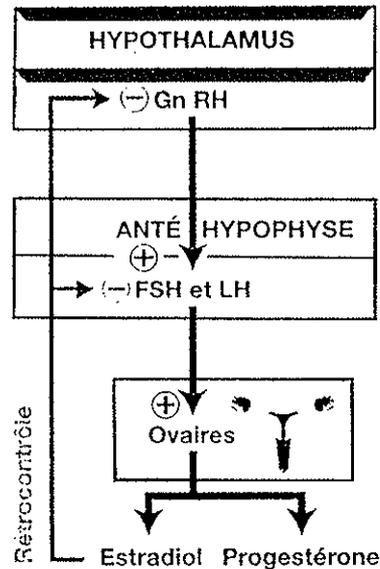
II. LA REGULATION DE LA FONCTION OVARIENNE

L'ensemble des régulations du cycle sexuel féminin dépend d'interactions hormonales complexes qui mettent en jeu les organes sexuels, l'hypophyse et l'hypothalamus.

Il s'agit de comprendre comment interviennent ces trois étages dans cette régulation. On l'appelle l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

1. Description des trois étages

Figure n°6 : Les trois étages.



1.1. L'hypothalamus

Il est situé à la base du cerveau et secrète de façon pulsatile une neuro-hormone ou releasing-hormone qui régule la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. Cette releasing-hormone s'appelle la LH RH ou Gn RH.

La libération pulsatile est une condition nécessaire pour que l'hypophyse puisse intégrer le message stimulateur de Gn RH et sécréter elle-même la LH et la FSH de façon pulsatile.

1.2. L'hypophyse

Reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire contenant le système porte, l'hypophyse est une glande appendue à la base du cerveau et contenue dans la selle turcique. Son lobe antérieur secrète, entre autres, deux hormones fondamentales, la FSH et la LH, les gonadotrophines ou encore gonadostimulines (car elles stimulent les gonades).

- la **FSH** (folliculostimulante hormone) induit la maturation folliculaire. C'est sous son influence que le follicule primordial se transforme en follicule de De Graff. Elle assure la sécrétion d'estrogènes,

- la **LH** (hormone lutéinisante) déclenche, par son pic du 14^{ème} jour, l'ovulation. Elle provoque la transformation du follicule post-ovulatoire en corps jaune et assure la sécrétion d'estrogènes et de progestérone par le corps jaune.

1.3. L'étage ovarien

On distingue :

- l'ovaire endocrine : sécrétion des hormones sexuelles,
- l'ovaire exocrine : maturation folliculaire.

1.4. Les applications en contraception et ménopause

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-OVARIEN

et

CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE

- Le progestatif essentiellement et les estrogènes accessoirement exercent un effet antigonadotrope (feed-back négatif),
- ce qui induit une inhibition des sécrétions de FSH et LH,
- permettant un blocage de la maturation folliculaire,
- ainsi qu'une inhibition de l'ovulation

→ EFFICACITE CONTRACEPTIVE

- et un effondrement des sécrétions d'estrogènes et de progestérone d'où nécessité de donner des estrogènes exogènes.

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-OVARIEN

et

MENOPAUSE

- épuisement du capital folliculaire,
- arrêt des sécrétions d'estrogènes (et de progestérone)

→ CARENCE ESTROGENIQUE
TROUBLES DE LA MENOPAUSE

- élévation importante du taux de FSH et d'une façon moindre de LH par absence de feed-back négatif.

Diagnostic de ménopause = estradiol bas et FSH élevé

2. Concentrations plasmatiques hormonales au cours d'un cycle menstruel

On a mesuré, au cours d'un cycle menstruel normal, les taux plasmatiques des hormones hypophysaires et ovariennes. Les variations des concentrations sanguines des quatre hormones participant normalement au cycle menstruel ont donc fait l'objet d'études aboutissant à l'élaboration de courbes.

Sur ces courbes, on peut lire que la FSH est légèrement élevée dans la partie initiale de la phase folliculaire du cycle puis qu'elle décroît progressivement tout au long du reste du cycle, à l'exception d'un léger pic au milieu du cycle.

Le taux de LH est pratiquement constant pendant la plus grande partie de la phase folliculaire, mais il présente, au milieu du cycle (12 à 24 heures avant l'ovulation) un pic très élevé suivi d'une lente décroissance pendant la phase lutéale.

L'évolution des estrogènes est beaucoup plus complexe. Après être resté entièrement bas et stable pendant la première semaine, leur taux augmente rapidement à mesure que le follicule se développe et les sécrète, pour atteindre un pic juste avant la décharge massive de LH. Ce pic est suivi d'un creux puis d'un second pic (qui correspond à la sécrétion du corps jaune) et enfin la sécrétion des estrogènes chute rapidement pendant les derniers jours du cycle.

Par contre, l'évolution de la progestérone est très simple. Pendant la phase folliculaire, il n'y a pratiquement pas de sécrétion ovarienne de progestérone, mais très vite après l'ovulation, la sécrétion de progestérone commence et, dès lors, son taux évolue parallèlement à celui des estrogènes (1). (*Figure n° 7*)

3. Régulation hormonale de la fonction ovarienne (1)

(*Figure n° 7*)

Les changements hormonaux sont tous liés les uns aux autres de façon à donner un profil cyclique. Le développement d'un certain nombre de follicules au stade préanté dans l'ovaire exige la stimulation de FSH et de LH. L'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines qui survient à la fin d'un cycle et au début d'un nouveau ① assure cette stimulation. Le follicule commence à grossir ②. La semaine suivante, il y a séparation des fonctions de la FSH et de la LH au niveau du follicule. La FSH agit sur la granulosa et la LH sur la thèque. La thèque aide la granulosa à produire les estrogènes. En conséquence, la sécrétion d'estrogènes nécessite le concours des cellules de la granulosa, de la thèque, ainsi que des deux gonadotrophines hypophysaires.

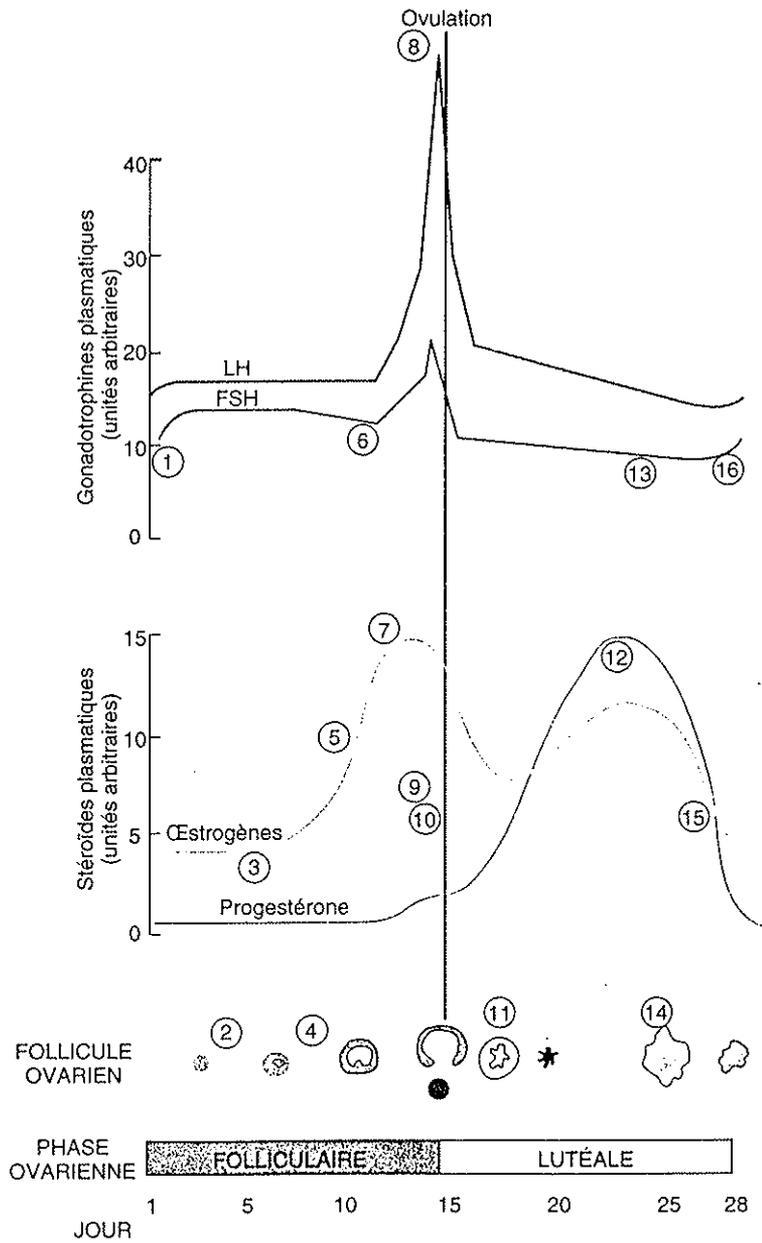


Figure n°7 : Concentrations plasmatiques hormonales au cours d'un cycle menstruel (1).

La FSH permet aux cellules de la granulosa de se multiplier et de produire les estrogènes. Une partie de ceux-ci va dans le sang et donc maintient une concentration relativement stable (3). Une autre partie des estrogènes se comporte comme un agent paracrine dans le follicule où, avec la FSH, elle stimule davantage la prolifération des cellules de la granulosa et leur production d'estrogènes.

La LH agit sur les cellules de la thèque en stimulant non seulement leur prolifération mais aussi leur synthèse d'androgènes qui seront convertis en estrogènes.

Au début de la deuxième semaine du cycle, un follicule est devenu dominant (4). Il devient le principal producteur. La sécrétion d'estrogènes augmente tellement que leur concentration plasmatique commence à s'élever considérablement (5), et ceci bien que la concentration de FSH, stimulus de la sécrétion d'estrogènes, diminue. Ceci s'explique par le fait que le nombre de cellules de la granulosa dans le follicule dominant et leur sensibilité à la FSH ont augmenté de façon marquée.

Pendant les 11 premiers jours du cycle, les estrogènes plasmatiques exercent une inhibition par rétroaction négative sur la sécrétion des gonadotrophines. Le lobe antérieur de l'hypophyse constitue un site d'action très important pour les estrogènes qui y réduisent la quantité de FSH et de LH sécrétée en réponse à une certaine quantité de gonadolibérine.

Les estrogènes peuvent encore agir sur l'étage hypothalamique en diminuant l'amplitude des poussées de gonadolibérines. La concentration de FSH commence à chuter, ceci étant dû à l'augmentation de la concentration d'estrogènes à mesure que la phase folliculaire se poursuit (6).

L'effet inhibiteur des estrogènes sur l'hypophyse et l'hypothalamus se produit pour des concentrations plasmatiques en estrogènes relativement faibles. Par contre, les fortes concentrations au moment de la phase folliculaire tardive (7) agissent sur l'hypophyse pour augmenter la sensibilité des mécanismes de libération de la LH en réponse à la Gn RH ou pour stimuler d'emblée la sécrétion de cette dernière par l'hypothalamus.

Ce sont les rétroactions positives des estrogènes.

Etant donné la rapidité de l'élévation de la sécrétion des estrogènes au cours de cette phase, leur concentration plasmatique devient assez haute pour déclencher une poussée de LH (8) (ainsi qu'une moindre poussée de FSH).

Cette poussée de LH provoque l'ovulation. Mais elle est encore responsable de la formation du corps jaune (11). Tout au long de la phase lutéale, la LH continue de stimuler le corps jaune bien que sa concentration soit devenue relativement faible.

Le corps jaune, lui, sécrète de grandes quantités de progestérone et d'estrogènes (12). La forte concentration de progestérone, avec le concours des estrogènes, agit au niveau de l'hypophyse pour supprimer la sécrétion de la gonadolibérine en réduisant la fréquence de ces poussées, d'où diminution de la sécrétion des gonadotrophines (13), donc pas de développement de follicule préantral ou antral dans cette deuxième partie du cycle.

Le corps jaune dégénère et les concentrations plasmatiques de progestérone et d'estrogènes diminuent (15). Les sécrétions de gonadolibérine, de FSH et de LH, augmentent (16) (1). La maturation d'un nouveau groupe de follicules est stimulée et le cycle recommence.

III. LES ESTROGENES

Le système endocrinien constitue un des grands systèmes de communication de l'organisme, l'autre étant le système nerveux. Il se compose de toutes les glandes dites glandes endocrines, sécrétant des hormones.

Le système endocrinien contrôle les diverses fonctions métaboliques de l'organisme comme la vitesse des réactions chimiques dans les cellules, le transport des substances au travers des membranes cellulaires ou d'autres aspects de l'activité cellulaire comme la croissance et la sécrétion.

1. Hormone : définition, mode d'action, régulation

1.1. Qu'est-ce qu'une hormone ? (4)

“Une hormone est une molécule chimique

- synthétisée puis sécrétée dans le courant sanguin par des cellules endocrines,
- transportée à distance du lieu de sécrétion par voie sanguine,
- pénétrant dans les tissus,
- induisant après liaison avec un récepteur protéique spécifique présent chez les cellules cibles, une réponse cellulaire spécifique du type modification de l'expression de certains gènes et /ou modification des performances catalytiques d'enzymes”.

L'hormone est sécrétée dans le milieu intérieur par une cellule ou un ensemble de cellules et contrôle les fonctions physiologiques d'autres cellules de l'organisme. Certaines sont des hormones locales, d'autres sont des hormones agissant à distance : les hormones générales.

Exemple : **hormones locales**

- acétylcholine libérée par les terminaisons de neurones comme les neurones parasymphatiques ou les motoneurones,
- sécrétine, cholecystokine.

La plupart des hormones générales sont sécrétées par des glandes endocrines spécialisées.

Exemple : **hormones générales**

- adrénaline et noradrénaline sécrétées par la médullosurrénale en réponse à la stimulation sympathique.

Un petit nombre d'hormones générales agissent sur toutes ou presque toutes les cellules de l'organisme.

- hormone de croissance sécrétée par l'hypophyse antérieure qui entraîne la croissance de la plupart des parties du corps,
- hormone thyroïdienne.

Toutefois, d'autres hormones agissent seulement sur des tissus particuliers appelés tissus cibles, qui sont les seuls à avoir les récepteurs spécifiques auxquels se lie l'hormone.

Exemple : Les hormones ovariennes ont des effets spécifiques sur les organes sexuels et les caractères sexuels secondaires féminins.

1.2. Mode d'action des hormones

1.2.1. Récepteurs membranaires et intra-cellulaires(4)

Une hormone est une molécule-signal qui va parvenir à ses cellules cibles par le sang puis le liquide interstitiel. La reconnaissance du signal par les cellules cibles fait intervenir des récepteurs protéiques. Il s'agit d'une reconnaissance entre une protéine et le ligand hormone. En effet, chaque récepteur est habituellement spécifique d'une seule hormone qui peut agir sur un tissu particulier. Les tissus cibles d'une hormone sont ceux qui ont les récepteurs correspondants.

Le siège des récepteurs des différentes hormones est variable. On distingue deux types d'hormone :

- **Les hormones qui ne franchissent pas la membrane cellulaire.**

Les récepteurs sont des protéines situées dans la membrane plasmique des cellules cibles ou à sa surface.

—————> les récepteurs sont alors dits membranaires

Exemple :

- hormones peptidiques, protéiques,
- amines, dérivés d'acides aminés,
- adrénaline, noradrénaline.

Cependant, plusieurs hormones peptidiques pénètrent à l'intérieur des cellules par endocytose du complexe hormone-récepteur de la membrane plasmique.

- **Les hormones qui franchissent la membrane cellulaire.**

—————> les récepteurs sont intracellulaires

Les récepteurs des hormones sont souvent dans le cytosol.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont dans le noyau. Comme ces hormones sont liposolubles, elles traversent facilement la membrane plasmique et se lient à leur récepteur intracellulaire spécifique.

1.2.2. Mode d'action des hormones à récepteurs

intracellulaires (4)

Il repose sur l'activation de gènes par liaison à des récepteurs intracellulaires.

L'effet initial d'une hormone sur son tissu cible est d'activer les récepteurs des cellules de la cible. Ceci modifie le récepteur qui devient alors le principal responsable des effets de l'hormone.

Dans le cas des hormones stéroïdes, celles-ci se lient à des récepteurs situés dans la cellule, non solidaires de la membrane. Le complexe hormone-récepteur activé se lie à des sites spécifiques des brins d'ADN du noyau ou les active, ce qui déclenche la transcription de gènes spécifiques en ARN messager.

En conséquence, plusieurs minutes ou heures voire même plusieurs jours plus tard, des protéines nouvellement formées apparaissent dans la cellule dont elles modifient l'activité.

Les hormones stéroïdes, et en particulier les estrogènes, agissent donc sur les gènes et la synthèse des protéines. Le mode d'action est de provoquer la synthèse de protéines dans les cellules cibles, protéines qui vont jouer le rôle d'enzymes, de transporteurs ou de protéines de structure et qui sont responsables d'autres fonctions cellulaires.

Ces hormones diminuent ou augmentent la synthèse de protéines en stimulant ou en inhibant la production d'ARNm.

L'action se déroule de la manière suivante : l'hormone stéroïde pénètre dans le cytoplasme où elle se lie au récepteur spécifique. Il y a alors translocation du complexe récepteur-hormone vers le noyau.

Dans d'autres cas, les hormones diffusent, en premier lieu, à travers la membrane plasmique de la cellule puis à travers la membrane nucléaire avant de se lier au récepteur spécifique dans le noyau.

Le récepteur activé par sa liaison se fixe en des sites spécifiques des brins d'ADN, ce qui déclenche la modification de son taux de transcription des gènes et de la formation d'ARNm correspondant (ce complexe stimule ou inhibe la synthèse de molécules particulières). L'ARNm passe dans le cytosol où il entraîne la traduction en protéines spécifiques par les ribosomes (4).

En conclusion, on peut dire que l'hormone ne peut agir que si elle trouve son récepteur spécifique. Il y a donc reconnaissance spécifique entre l'hormone et son récepteur. Il s'agit en quelque sorte d'un mécanisme de type clé-serrure basé sur des analogies de forme entre l'hormone et le site de liaison à la surface du récepteur.

1.2.3. Régulation des récepteurs (1,4)

Il est habituel que le nombre de récepteurs d'une cellule cible ne soit pas constant. Les hormones peuvent influencer la capacité des cellules cibles à leur répondre en régissant le nombre des récepteurs hormonaux.

Il peut y avoir une régulation à la hausse ou à la baisse :

- une régulation à la hausse est une augmentation du nombre des récepteurs sur les cellules cibles découlant d'une exposition prolongée à une faible concentration de l'hormone.

- la régulation à la baisse est une diminution du nombre de récepteurs découlant d'une exposition à une forte concentration de l'hormone.

Les hormones peuvent provoquer la régulation à la hausse ou à la baisse, non seulement de leurs propres récepteurs, mais aussi des récepteurs d'autres hormones. En effet, l'estradiol induit la synthèse de ses propres récepteurs ainsi que ceux de la progestérone ; la progestérone inhibe la synthèse des récepteurs des estrogènes et de ses propres récepteurs.

Les stéroïdes constituent la troisième famille d'hormones. Les deux variétés d'hormones sécrétées par l'ovaire sont les estrogènes et les hormones progestatives. Les plus importants parmi les estrogènes et les hormones progestatives sont respectivement l'estradiol et la progestérone.

Le sujet de cette étude repose sur la thérapeutique par les estrogènes. Nous allons donc présenter ceux-ci, étudier leur biochimie, leurs rôles et leurs propriétés physiologiques.

2. Présentation des différents estrogènes

La fonction endocrine de l'ovaire concerne trois sécrétions :

- * les estrogènes,
- * la progestérone,
- * les androgènes.

D'innombrables préparations estrogéniques et progestatives sont à la disposition de la thérapeutique. Ces molécules diffèrent les unes des autres par leur structure chimique, leur métabolisme et leur pharmacocinétique.

De ces différents paramètres dépendent leur impact sur les organes cibles et leurs effets secondaires. Certaines molécules, au pouvoir antigonadotrope puissant, sont utilisées en contraception orale, d'autres sont plus appropriées pour les traitements substitutifs (7).

2.1. Classification

Les estrogènes peuvent être classés en fonction de différents critères :

- structure : stéroïdienne ou non,
- origine : naturelle, semi-naturelle ou synthétique (7).

2.1.1. Origine (6, 7)

On distingue habituellement les molécules présentes physiologiquement dans l'organisme humain (*exemple* : estradiol) de celles dites artificielles (*exemple* : éthinyl-estradiol).

Les estrogènes dits naturels :

- estradiol,
- estrone,
- estriol.

Les estrogènes semi-naturels :

- esters d'estradiol, d'estrone et d'estriol,
- estrogènes conjugués équins (6).

Les estrogènes artificiels :

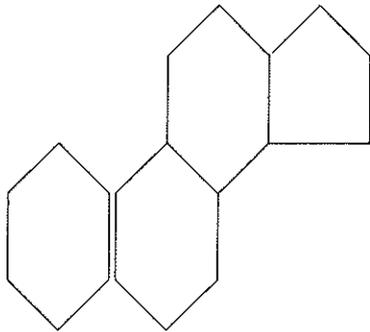
- éthinyl-estradiol et ses dérivés : mestranol, moxestrol,
- stilbènes (diéthyl-stilbestrol, DES, et dienestrol).

Les estrogènes sont des molécules naturelles secrétées par l'ovaire donc naturellement présents dans l'organisme. On qualifie d'estrogènes semi-naturels, les produits susceptibles d'être métabolisés au moins partiellement dans l'organisme en estrogènes naturels. Les autres constituent des molécules de synthèse que l'on utilisera comme médicaments.

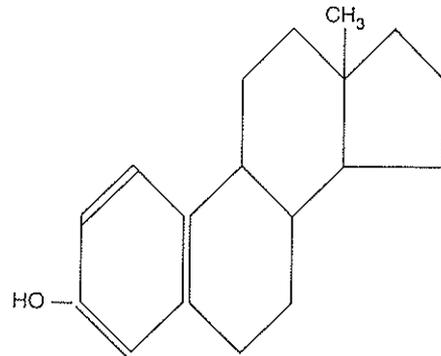
2.1.2. Structure (7)

Les estrogènes sont des hormones stéroïdes. Les estrogènes naturels dérivent de la structure stéroïdienne. Ils ont en commun un noyau polycyclique de 18 carbones (cyclo-pentano-perhydro-phénanthrène) caractérisé par :

- un noyau A aromatique,
- un OH phénolique en C3,
- une fonction oxygénée en C 17.



Cyclo-pentano-perhydro-phénanthrène

(Absence de CH3
d'où " Nor 19 ")

L'éthinyl-estradiol est un estrogène de synthèse à structure stéroïdienne. Il résulte de l'adjonction d'un radical éthinyl en C 17.

Les estrogènes non stéroïdiens sont des molécules de synthèse devant être reconnues par les récepteurs des estrogènes. En outre, les dérivés du DES n'ont pas de parenté chimique avec les stéroïdes, mais leur conformation leur permet de se lier aux récepteurs aux estrogènes (8).

- Les dérivés stilbéniques : ce sont les produits apparentés au stilbestrol.

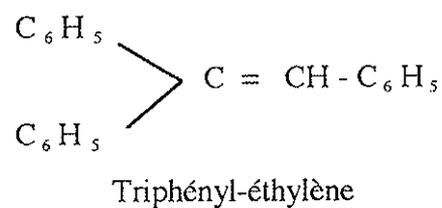
Exemple :

- . Diéthylstilbestrol (DES)
- . Forfestrol
- . Dienestrol

- Les dérivés du phényl-stilbène ou triphényl-éthylène

Exemple :

- . Broparestrol
- . Clomifène



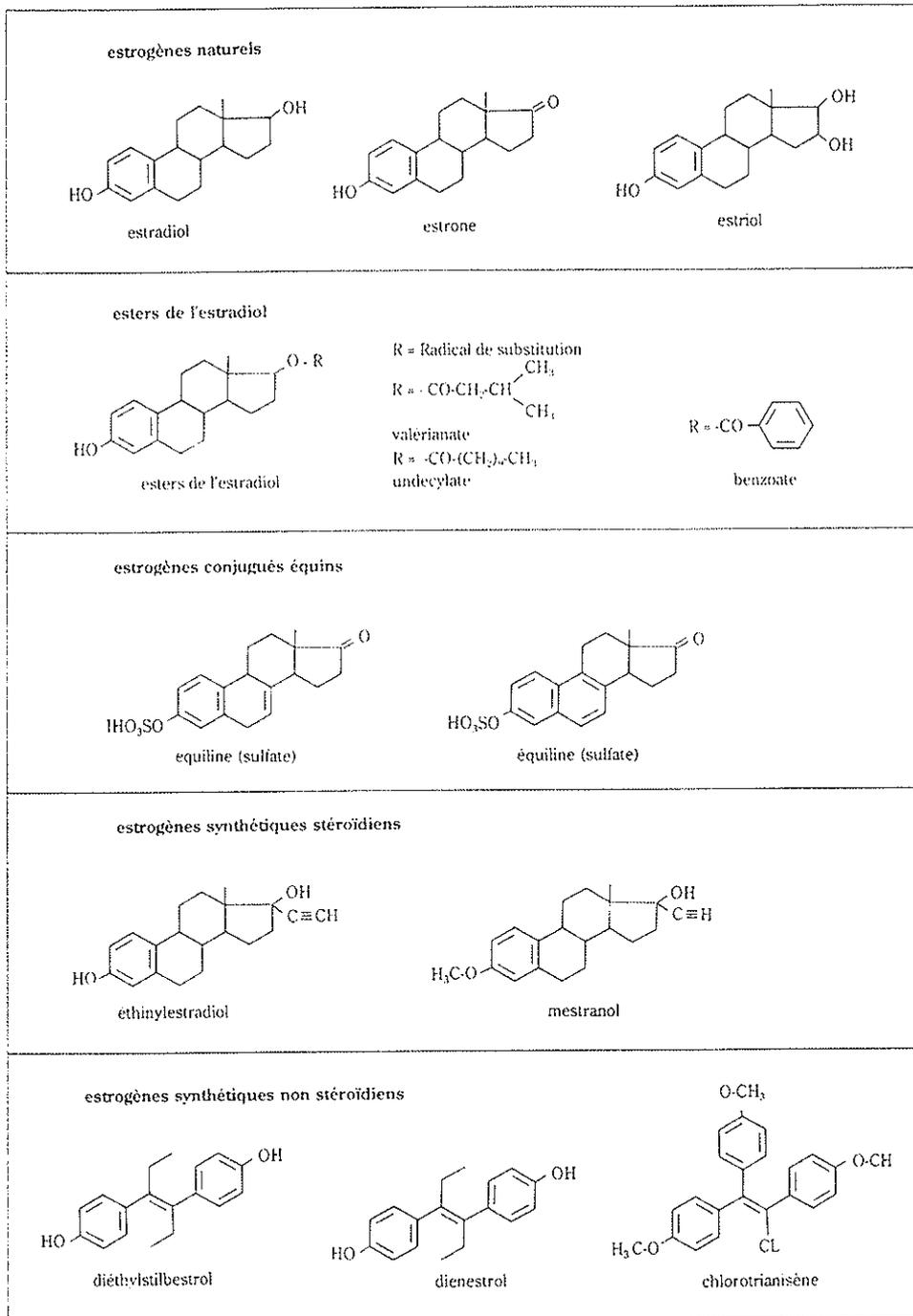


Figure n°8 : Classification des estrogènes (6).

2.2. Synthèse des estrogènes (1, 2)

Les stéroïdes constituent la troisième famille d'hormones. Le cholestérol est le précurseur de toutes les hormones stéroïdes. La synthèse à partir du cholestérol comprend un grand nombre de réactions enzymatiques qui entraînent à chaque étape de petites modifications des molécules.

Les tissus du stroma de l'ovaire ont eux aussi la possibilité de synthétiser des androgènes et des estrogènes. Il semble qu'ils ne le fassent qu'en quantités insignifiantes chez la femme ménoposée. Si on compare au cortex surrénal, les glandes sexuelles ont des concentrations très différentes des enzymes clés de la voie de synthèse des stéroïdes(1). Les cellules des ovaires qui synthétisent la principale hormone femelle, l'estradiol, ont une grande concentration de l'enzyme de conversion de la testostérone en estradiol. Par conséquent, les ovaires secrètent plutôt l'estradiol que la testostérone (1).

Leur biosynthèse vient en effet (*figure n°8*) à la suite des androgènes qui est prolongée par l'intervention des aromatasés et qui nécessite l'intervention des cellules de la granulosa et de la thèque interne.

La théorie bicellulaire

Dans le follicule primitif, l'estradiol est produit par les cellules de la granulosa sous l'effet de la FSH qui en augmente l'activité aromatasé.

Dans le follicule dominant, la LH stimule dans les cellules de la thèque, la production de progestérone et sa transformation en androgènes (2). Ceux-ci passent à travers la membrane basale dans la granulosa et y sont transformés en estradiol. Selon cette théorie, deux types de cellules différentes contribuent à la sécrétion folliculaire d'estradiol :

- les cellules de la granulosa stimulées par la FSH,
- les cellules de la thèque interne stimulées par la LH.

Sur les trois estrogènes retrouvés en quantité appréciable dans le plasma :

- le β -estradiol est celui qui est sécrété en plus grande quantité par l'ovaire. De plus, son pouvoir estrogénique est 12 fois supérieur à celui de l'estrone et 80 fois supérieur à celui de l'estriol (4),

- l'estrone est sécrétée en petite quantité,

- l'estriol est un estrogène très peu actif qui provient de la dégradation hépatique de l'estradiol et de l'estrone.

Remarque : Après la ménopause, la sécrétion d'estrogènes s'abaisse à de très bas niveaux. Contrairement à la femme, il y a accroissement modéré de la production d'estrogènes chez l'homme au fur et à mesure du vieillissement.

2.3. Sort des estrogènes

2.3.1 Transport

Les estrogènes sont transportés dans le sang liés à l'albumine ou encore à leur globuline de transport spécifique. En effet, ils sont liés à la "Sex Hormon Binding Globulin" ou SHBG avec une affinité toutefois moindre que celle de la testostérone (2). Même si la majeure partie des hormones stéroïdiennes sont liées à des protéines plasmatiques, de petites quantités de ces hormones existent en solution dans le plasma.

L'hormone libre est en équilibre dans le plasma. Il est cependant important de souligner que seule l'hormone libre peut diffuser à travers les capillaires et parvenir jusqu'aux tissus et cellules cibles. De cette manière, c'est la concentration en hormone libre qui est importante du point de vue physiologique. C'est la forme active de l'hormone (1).

2.3.2. Métabolisme - dégradation

Le foie conjugue les estrogènes en sulfates ou glucuronides dont une petite quantité, le cinquième environ, est excrétée dans la bile et le reste dans l'urine (1,4). En outre, le foie convertit l'estradiol très actif en estrone et estriol pratiquement inactif (4), de sorte que l'altération des fonctions hépatiques accroît l'activité des estrogènes dans l'organisme ce qui cause parfois un hyperestrogénisme.

Comme les hormones liées à des protéines plasmatiques sont moins vulnérables à l'excrétion et à la dégradation par les enzymes, l'élimination des hormones stéroïdes circulantes prend en général quelques heures, même quelques jours.

2.4. Comparaison des trois estrogènes sur le plan pharmacocinétique (7)

La structure détermine l'activité biologique de la molécule et ses propriétés pharmacologiques.

L'ESTRADIOL

Selon la voie d'administration, la pharmacologie de l'estradiol varie.

* Estradiol oral

Administré per os, l'estradiol est rapidement absorbé et intensivement métabolisé par la muqueuse et le foie sous l'effet de la 17 β hydroxy-stéroïde-déshydrogénase, ce qui limite la biodisponibilité de la molécule. Pour obtenir des taux circulants d'estrogènes suffisants pour exercer une action thérapeutique, il faut utiliser de fortes doses sous forme liée à du valérate ou micronisée.

Etant donné que la métabolisation de l'estradiol au niveau de l'intestin et du foie aboutit à de l'estrone et à du sulfate d'estrone, lorsqu'on administre l'estradiol per os, l'imprégnation estrogénique des organes cibles se fera principalement par de l'estrone et du sulfate d'estrone. Le pic plasmatique d'estrogène après administration orale est précoce (3 à 4 heures).

* Estradiol parentéral

C'est l'estradiol qui prédomine dans le plasma. Il n'y a pas de métabolisation digestive ou hépatique dans ce cas.

Les voies d'administration extra-digestives (I.M., S.C., percutanée, vaginale) se distinguent les unes des autres par leur cinétique.

La *voie percutanée* largement utilisée en France depuis déjà quelques années se présente sous forme de gel ou de patch. Le procédé le plus utilisé est un gel hydroalcoolique appliqué sur une large surface de peau de l'abdomen, des bras, des épaules ou des cuisses. Des concentrations relativement stables sont obtenues après trois à quatre jours avec des taux d'estradiol moyens. L'estradiol pénètre à travers la couche cornée qui exerce un effet réservoir et il parvient au plexus capillaire du derme. Environ 10 % de la dose appliquée est absorbée. Il existe cependant des différences inter-individuelles de réception.

Les patches contiennent de l'estradiol en solution alcoolique à des doses variables. La libération s'opère sur trois ou quatre jours. Le patch se distingue du gel par une surface d'administration restreinte. Certains patches sont constitués d'un réservoir, d'autres sont réduits à un simple film.

La *voie vaginale* sous forme d'ovule, de crème ou de comprimés ne doit pas être considérée comme une thérapeutique locale mais bien comme une thérapeutique systémique. L'estrogène prédominant dans le plasma est l'estradiol car la paroi vaginale ne paraît pas avoir d'activité 17 β hydroxy-stéroïde-déshydrogénase. La biodisponibilité est relativement élevée mais le coefficient d'absorption varie suivant les sujets.

Sous forme d'*implants cutanés*, l'administration d'estradiol permet une imprégnation estrogénique sur quatre à six mois. Mais, les variations individuelles sont telles que le risque de surdosage et de sous-dosage rend ce mode d'administration peu utilisé.

La *voie I.M.* basée sur l'utilisation de formes retard (exemple : esters d'estradiol) n'est pratiquement plus utilisée du fait des contraintes de l'injection et de l'alternance des phases d'hypo- et d'hyperestrogénies prolongées.

Des variations importantes d'estradiolémie sont observées aussi après administration sublinguale.

L'ESTRONE et L'ESTRIOL

L'estrone qui se distingue de l'estradiol par la présence d'un groupement cétone en 17 conduit à une réduction d'activité biologique. Il existe des préparations orales d'estrone. L'estrone est plus souvent administré sous forme de sulfate car mieux absorbé. L'estriol est caractérisé par une activité biologique faible. Il n'est utilisé qu'en application locale sous forme de crème ou d'ovule.

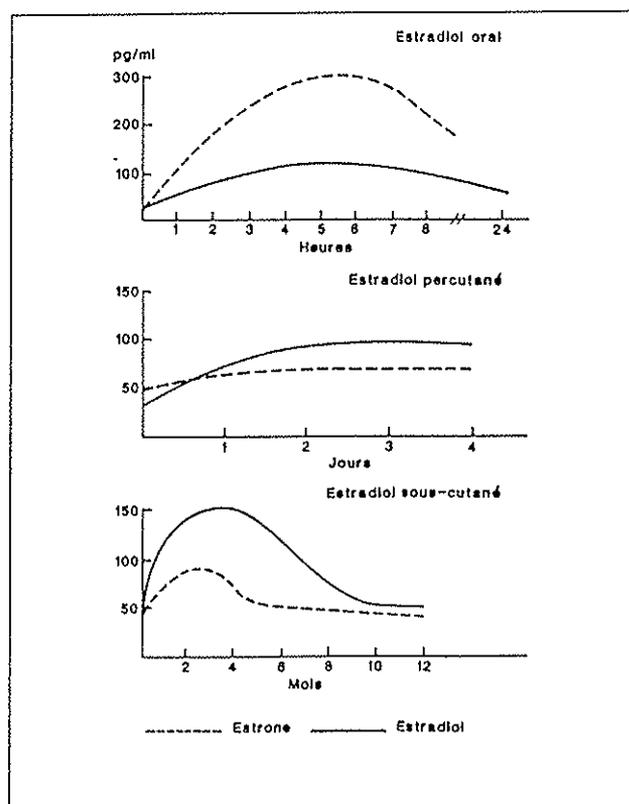


Figure n° 10 : Représentation schématique de l'évolution des concentrations d'estradiol et d'estrone après administration orale, percutanée et sous cutanée, intramusculaire d'estradiol.

LES ESTROGENES CONJUGUES EQUINS

Extraits de l'urine de juments gravides, les estrogènes équins sont constitués de sulfate d'estradiol et d'une dizaine d'autres molécules spécifiquement équines. Il est difficile de décrire leur pharmacocinétique compte tenu du nombre de substances qui les composent. Si l'on considère les principaux composés (estrone sulfate et équiline sulfate), après absorption orale, leur pic maximal se situe vers la 6ème heure. Lors de l'administration prolongée, les taux circulants subissent des évolutions variables suivant la demi-vie des composés. Certains sont retrouvés dans le plasma plusieurs semaines après la prise d'estrogènes équins.

L'ETHINYL-ESTRADIOL

L'adjonction d'un radical éthynyl en C17 lui procure une très forte activité estrogénique. Sa structure chimique rend celui-ci résistant à la dégradation par la 17 β hydroxy-stéroïde-déshydrogénase, tant au niveau de la muqueuse intestinale qu'au niveau hépatique ou périphérique (sein, endomètre). Ceci le rend extrêmement puissant d'autant plus qu'il ne se lie pas à la SHBG. L'EE circulant est alors immédiatement disponible et l'action du produit persiste plusieurs heures voire plusieurs jours, du fait du cycle entérohépatique.

La pharmacocinétique de cette molécule et sa biodisponibilité sont très variables d'un individu à l'autre et chez un même individu.

2.5. Propriétés physiologiques et rôle des estrogènes

En théorie, les propriétés des estrogènes sont les mêmes puisqu'ils agissent via les mêmes récepteurs. Cependant, il semble falloir tenir compte de la nature de la molécule ainsi que de la voie d'administration et de la dose. En effet, comme nous l'avons indiqué auparavant, on distingue :

- les propriétés liées à la nature

L'éthinyl-estradiol, estrogène de synthèse, est plus puissant à quantité égale que l'estradiol, ceci étant lié à une forte affinité pour le récepteur et à un catabolisme lent. En comparaison, l'estrone et l'estradiol ainsi que leurs dérivés sont des estrogènes faibles. L'estradiol est cependant plus puissant que l'estrone.

- les propriétés liées à la voie d'administration

Les voies d'administration telles que les voies I.M, I.V, percutanée et vaginale évitent les effets néfastes hépatiques rencontrés avec la prise orale d'estrogènes dont l'absorption digestive rapide est responsable d'une concentration massive dans le sang porte conditionnant ainsi les précautions d'emploi, les contre-indications.

2.5.1 Organes cibles

Les estrogènes vont agir sur des tissus ou des cellules particulières et non sur l'ensemble de l'organisme. On leur donnera le nom de tissu ou cellule cibles.

Remarque : les estrogènes ont en commun avec la progestérone des organes cibles, mais ils présentent en général des actions antagonistes.

Citons ces organes cibles :

* **l'utérus**

- endomètre
 - . avec un épaissement de la muqueuse utérine,
- muscle utérin
 - . contraction au niveau du myomètre,
- col utérin
 - . stimulation des glandes endocervicales et sécrétion de glaire qui devient abondante, filante et perméable au passage des spermatozoïdes.

* **le vagin**

- . augmentation en épaisseur de la muqueuse assurant le maintien d'un pH acide et ainsi l'autodéfense vaginale vis-à-vis des infections.

* **les seins**

- . stimulation de la croissance : développement des canaux galactophores et du tissu adipeux sous-cutané.

2.5.2. Propriétés physiologiques proprement dites

Le rôle majeur des estrogènes est de stimuler la prolifération et la croissance de certaines cellules cibles et d'être responsable du développement de la plupart des caractères sexuels secondaires féminins.

2.5.2.1. Action des estrogènes sur le tractus génital

* Modifications utérines au cours du cycle menstruel

Il est important de rappeler que la phase folliculaire comprend les phases menstruelle et proliférative, alors que la phase lutéale correspond exactement à la phase sécrétoire. Au cours du cycle menstruel, des variations de concentrations des hormones ovariennes provoquent des modifications utérines :

- au niveau de l'endomètre et du myomètre

Au cours de la phase proliférative, une augmentation de la concentration plasmatique d'estrogènes stimule la croissance de l'endomètre et de la couche de muscle lisse utérin sous-jacente, le myomètre. En outre, elle provoque la synthèse des récepteurs de la progestérone dans les cellules endométriales (1, 3).

Après l'ovulation et la formation du corps jaune, au cours de la phase sécrétoire, la progestérone agit sur l'endomètre préparé par les estrogènes pour le transformer en un tissu qui sécrète activement. Les estrogènes ont des effets stimulateurs (en synergie avec les prostaglandines sécrétées localement) sur les contractions myométriales (à l'inverse de la progestérone qui, elle, inhibe les contractions utérines protégeant ainsi, tout au long de la grossesse, d'un accouchement prématuré).

- au niveau du mucus du col

Les estrogènes ont des effets importants sur les sécrétions de mucus par le col. Sous l'influence des estrogènes seuls, le mucus est abondant, clair et non visqueux. Toutes ces propriétés sont plus prononcées au moment de l'ovulation et permettent aux spermatozoïdes déposés dans le vagin de se déplacer facilement dans le mucus, au cours de leur trajet vers l'utérus et les trompes de Fallope. En revanche dans la deuxième partie du cycle, la progestérone rend le mucus épais et collant, relativement imperméable aux spermatozoïdes (1).

La chute de la concentration de progestérone et d'estrogènes qui découle de la dégénérescence du corps jaune prive l'endomètre très développé de son support hormonal et provoque la menstruation (1, 3). Le résultat est une intense vasoconstriction des vaisseaux sanguins de l'utérus, privant peu à peu les cellules endométriales de l'apport en oxygène et en nutriments. La désintégration débute et le revêtement commence à se détacher. Le muscle lisse utérin commence ainsi à subir des contractions rythmiques.

Après la période initiale de vasoconstriction, les artérioles endométriales se dilatent, entraînant une hémorragie. L'écoulement menstruel se compose de sang mêlé aux débris de l'endomètre.

* Modification au niveau du vagin

L'épithélium vaginal est très sensible à l'estradiol. Extrêmement fin au début du cycle, l'épithélium s'épaissit au cours de la phase folliculaire. Les cellules se chargent en glycogène, se kératinisent avec des noyaux picnotiques, ceux-ci diminuant pendant la phase lutéale (2).

* Modifications au niveau des trompes de Fallope

Les estrogènes stimulent la croissance des trompes de Fallope. Ils sont à l'origine de la prolifération des glandes et de l'augmentation du nombre de cellules ciliées de la muqueuse des trompes.

2.5.2.2 Action des estrogènes sur les caractères sexuels secondaires

Les estrogènes stimulent la croissance des organes génitaux externes, des seins particulièrement : les canaux, le dépôt de lipides ainsi que le développement du tissu interstitiel (4). Avant la puberté, les seins ne sont pas développés, ne présentant qu'une faible structure glandulaire. L'évolution a lieu surtout à la puberté avec l'augmentation des estrogènes.

Remarque : La progestérone contribue aussi au développement des glandes mammaires au cours de la phase lutéale. C'est seulement au cours et à l'issue de la grossesse que les seins vont connaître un développement complet sous l'influence de plusieurs hormones (3).

Ils sont responsables de la forme générale du corps féminin : épaules étroites, hanches larges, dépôts caractéristiques de graisse au niveau du tissu sous-cutané sur les fesses, les seins et les cuisses (1, 4, 5).

Les estrogènes n'ont pas beaucoup d'effet sur la disposition de la pilosité. La pilosité pubienne et axillaire se développe après la puberté ce qui est dû surtout aux androgènes des surrénales (4).

2.5.2.3. Effets des estrogènes sur le squelette

Les estrogènes entraînent, au niveau de l'os, la croissance osseuse ainsi que l'interruption éventuelle de la croissance par l'ossification de cartilages de conjugaison. En effet, ils causent une activité ostéoblastique accrue. Cependant, ils causent aussi la fusion précoce des épiphyses et des diaphyses des os longs.

En cas d'absence de production des estrogènes, la taille est habituellement d'une bonne dizaine de centimètres au-dessus de celle d'une femme adulte normale parce qu'il n'y a pas eu soudure précoce des épiphyses.

Ostéoporose et déficit en estrogènes.

Après la ménopause, il n'y a pratiquement plus de sécrétion d'estrogènes par les ovaires. Ce déficit entraîne :

- une diminution de l'activité ostéoblastique,
- la perte de la matrice osseuse,
- la diminution du dépôt de calcium et de phosphore dans l'os.

Chez certaines femmes, ces effets sont très importants, ce qui conduit à l'ostéoporose. Parce que cet état rend les os plus fragiles et favorise les fractures notamment celles des vertèbres, un grand nombre de femmes ménopausées suivent un traitement hormonal substitutif (4).

2.5.2.4. Effets des estrogènes sur la peau

Sous l'effet des estrogènes, la peau est de texture fine et souple. Ils sont à l'origine de sécrétions plus liquides par les glandes sébacées et seraient donc responsables d'un effet anti-acnéique.

2.5.2.5. Effets sur l'équilibre hydro-électrolytique

Les estrogènes comme l'aldostérone et quelques autres hormones corticosurréaliennes sont à l'origine de rétention de sodium et d'eau par les reins. Cependant, cet effet des estrogènes est faible et n'a pas de conséquence sauf pendant la grossesse (4).

2.5.2.6. Effets des estrogènes au cours de la grossesse

Tout au long de la grossesse, les concentrations plasmatiques des estrogènes et de la progestérone restent élevées. Les estrogènes stimulent la croissance de la masse musculaire de l'utérus qui fournira plus tard la force contractile nécessaire à l'accouchement du bébé.

Au cours des deux premiers mois de grossesse environ, c'est le corps jaune, extrêmement actif, qui fournit entre autres, presque tous les estrogènes. La persistance, au cours de la grossesse, du corps jaune est attribuable à une hormone, la gonadotrophine chorionique, qui stimule fortement sa sécrétion de stéroïdes. Ainsi, le signal qui préserve le corps jaune provient du produit de la conception et non des tissus de la mère. Cette hormone atteint un niveau minimal à la fin du 3ème mois et simultanément à cette chute de sécrétion, le placenta commence à sécréter de grandes quantités d'estrogènes et de progestérone (1).

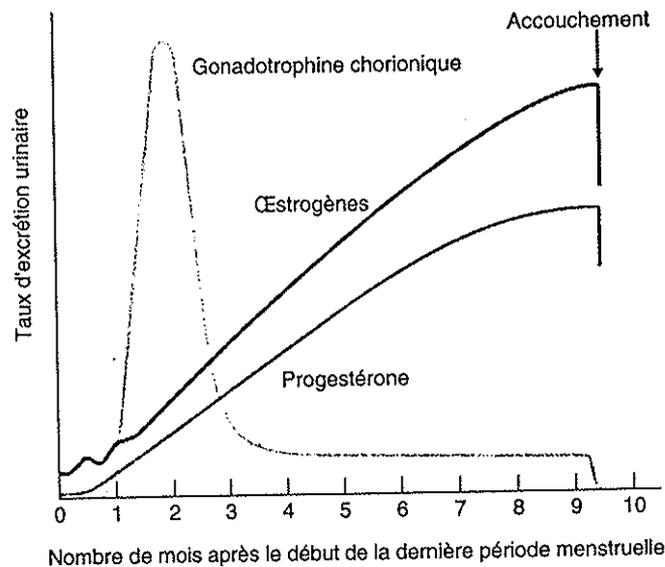


Figure n° 11 : Excrétion urinaire d'œstrogènes, de progestérone et de gonadotrophine chorionique au cours de la grossesse. Les taux d'excrétion urinaire sont un indice des concentrations plasmatiques de ces hormones (1).

Notons que les hormones fabriquées par le placenta le sont essentiellement à partir de pré-hormones fournies par les corticosurrénales du fœtus. Ces augmentations considérables des concentrations plasmatiques sont entièrement attribuables à la sécrétion par les cellules trophoblastiques du placenta.

Remarque : Le principal œstrogène au cours de la grossesse est l'estriol. En présence d'œstrogènes, les fortes concentrations de progestérone inhibent la sécrétion de la gonadolibérine, de telle sorte que les cycles menstruels sont supprimés. La parturition (délivrance du nouveau-né et du placenta) s'effectue par des contractions rythmiques de l'utérus qui dilatent d'abord le col puis font avancer l'enfant, puis le placenta.

Une diminution du rapport progestérone / œstrogènes entraîne des contractions utérines en synergie avec une augmentation locale des prostaglandines (1, 2). L'ocytocine libérée par le lobe postérieur de l'hypophyse dans un réflexe déclenché par les mécanorécepteurs utérins stimule aussi les contractions comme le font les prostaglandines utérines.

2.5.2.7. Effets des estrogènes sur la lactation

La croissance de la glande mammaire dépend de l'action de nombreuses hormones. En plus de l'hormone de croissance, de l'insuline, du cortisol et de la prolactine, l'estradiol contribue au développement des canaux tandis que la progestérone est indispensable à la croissance finale des lobules.

Pendant toute la grossesse, la concentration de prolactine s'élève, mais elle ne peut exercer son action tant que les concentrations en estradiol et en progestérone sont élevées. La montée laiteuse est déclenchée après la délivrance par l'effondrement des estrogènes et de la progestérone sécrétées par le placenta (2, 3).

Conclusion :

Les estrogènes exercent aussi leurs effets sur les comportements. Ils sont responsables du comportement de l'oestrus chez les animaux. Ils élèvent la libido dans l'espèce humaine (5).

On a déjà décrit leurs effets au niveau de l'hypothalamus et du lobe antérieur de l'hypophyse ainsi que leur fonction paracrine à l'intérieur des ovaires stimulant la croissance de ceux-ci et des follicules.

En plus de leurs effets sur le tractus génital, sur le squelette, la peau et les caractères sexuels secondaires, ils influencent différents métabolismes, lipidique et glucidique, la synthèse protéinique, la tension artérielle et la coagulation. Il faudra en tenir compte dans les traitements hormonaux substitutifs, contraceptifs. En effet, selon que l'on utilise des estrogènes naturels ou de synthèse, les différences de résultat au niveau cardiovasculaire, notamment, sont très marquées.

Les estrogènes de synthèse contenus dans les contraceptifs oraux sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents thrombo-emboliques, tandis que les estrogènes utilisés en hormonothérapie substitutive permettent de réaliser une prévention des affections cardiovasculaires.

Autant de résultats contradictoires qui vont influencer les précautions d'emploi, les contre-indications...

DEUXIEME PARTIE

L'ESTROGENOTHERAPIE
ses indications

CHAPITRE 1

LA MENOPAUSE

I. L'EPIDEMIOLOGIE

a) Un problème de santé publique dans le monde entier

L'augmentation de l'espérance de vie de l'espèce humaine et l'évolution du rôle de la femme dans la société moderne placent désormais la ménopause au premier plan des préoccupations de santé publique.

En 1950, l'espérance de vie moyenne d'une femme à la naissance était de 46 ans dans le monde; elle sera de plus de 88 ans en l'an 2000. En France, elle dépasse actuellement 82 ans. Aussi, l'espérance de vie restante d'une femme occidentale de 50 ans est de 33 ans environ. (9, 12).

| | Espérance de vie à la naissance | Espérance de vie restante à 50 ans |
|-------------|---------------------------------|------------------------------------|
| XIVe siècle | 30 | - |
| 1900 | 50 | - |
| 1950 | 69,5 | 26,5 |
| 1991 | 81,5 | 33 |

Figure n° 12 : Espérance de vie au fil des siècles de la femme occidentale (12)

En 1990, 467 millions de femmes étaient âgées de plus de 50 ans dans le monde; elles seront 1200 millions en 2030. Lors du dernier recensement effectué en France en 1990, 9,6 millions de femmes étaient âgées de 50 ans et plus.

En 2025, elles seront près de 14 millions (soit 42% de l'ensemble des femmes).

Ainsi, de par le nombre de femmes concernées et la multiplicité des effets possibles des estrogènes, la ménopause et son traitement constituent actuellement un véritable problème de santé publique (65).

Malgré les nombreux avantages désormais reconnus d'une hormonothérapie substitutive, le pourcentage de femmes traitées en Europe reste relativement bas ou modeste.

Il existe toutefois d'importantes variations d'un pays à l'autre, aussi bien en pourcentage de femmes traitées qu'en ce qui concerne les modalités thérapeutiques (9).

| | Allemagne de l'Ouest | Grande-Bretagne | France | Italie | Danemark | Pays-Bas |
|---------------|----------------------|-----------------|--------|--------|----------|----------|
| Préménopause | 9 | 8 | 13 | | 12 | 4,5 |
| Périménopause | 44 | 9 | 28 | 9 | 12,5 | 5,9 |
| Postménopause | 25 | 6 | 8 | 3 | 12,5 | 2,5 |
| Total | 25 | 7 | 12 | 3 | 12,3 | 3,6 |

D'après Oddens et coll. 1992 et 1994.

Figure n° 13 : Pourcentage de femmes recevant une hormonothérapie substitutive dans 6 pays européens (9).

b) Age de la ménopause

L'âge moyen est de 50 ans pour les femmes européennes.

Si l'âge de la ménopause est assez stable, l'espérance de vie et donc la durée de la post-ménopause ont considérablement augmenté au cours du XXe siècle. En fait, cet âge moyen ne représente qu'une moyenne avec une grande disparité dans les résultats.

90 % des femmes sont ménopausées entre 45-55 ans (11, 14)

avant 40 ans → on parle de ménopause précoce.

après 55 ans → on parle de ménopause tardive.

Cependant, de nombreux paramètres susceptibles d'influencer l'âge de la ménopause ont été étudiés. Le tabac est le seul paramètre pouvant abaisser significativement l'âge de la ménopause. Dans toutes les tranches d'âge, la proportion de femmes ménopausées est plus élevée parmi les fumeuses.

Dans l'étude de la Massachusetts Women's Health Study portant sur 8050 femmes de 45 à 55 ans, l'âge moyen de la ménopause est de 51,3 ans avec une différence de 1,8 année entre non fumeuses et fumeuses.

52 ans → pour les non fumeuses en incluant les anciennes fumeuses,

50,2 ans → pour les fumeuses (16).

A part le tabagisme, aucune corrélation n'a été mise en évidence avec un autre facteur pour des populations de même niveau socio-économique. Ainsi, n'influencent pas l'âge de survenue de la ménopause :

- l'âge de la puberté,

- la taille et le poids,

- la prise antérieure d'une contraception orale (11).

c) La ménopause en chiffres (17)

Il y a, en France, près de 9 500 000 femmes ménopausées, 5 000 000 ayant plus de 65 ans et, chaque année, 300 000 nouvelles femmes atteignent ainsi l'âge de la ménopause.

Grâce à l'amélioration du niveau de vie et de la qualité des soins, la longévité augmente régulièrement dans les pays occidentaux. Actuellement, comme nous l'avons vu auparavant, l'espérance de vie moyenne des Françaises de 50 ans est environ de 32 ans et une de celles-ci sur quatre va atteindre 90 ans. La période qu'une femme va vivre en post-ménopause, en carence estrogénique va durer presque aussi longtemps que la période d'activité ovarienne.

En 1997, environ 1 500 000 Françaises bénéficient d'une hormonothérapie substitutive. Cela représente à peu près 16 % de l'ensemble des femmes ménopausées ou plutôt une femme sur trois entre 50 et 64 ans car le nombre de femmes traitées après 65 ans est faible.

En 6 années, entre 1989 et 1995, le nombre de femmes traitées a été multiplié par 3 et celui-ci croît régulièrement (11).

Ménopause et THS en chiffres

L'observance du THS est encore médiocre : la moitié des utilisatrices abandonne le traitement avant la fin de la seconde année alors que l'on estime à au moins sept à dix années, la durée du traitement nécessaire pour en conserver un bénéfice osseux significatif.

Cependant, allant dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie, le THS connaît un essor régulier, important et qui semble irréversible. Cet essor peut se faire dans deux directions :

- l'augmentation du nombre de femmes traitées,
- une observance de plus longue durée.

Au cours des années 1996-97, le nombre de prescriptions a augmenté de 50 %.

II. MENOPAUSE, PERIMENOPAUSE, POSTMENOPAUSE

Étymologiquement, le terme ménopause vient du grec " *mênos* ", mois et " *pausis* ", cessation. On définit ainsi la ménopause par l'arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne (11). C'est la conséquence du vieillissement ovarien et de l'atrésie spontanée des follicules.

Sa date n'est pas aussi facile à déterminer qu'il paraît car l'arrêt des règles est rarement brutal et la ménopause ne s'installe habituellement qu'après une période plus ou moins longue d'irrégularités menstruelles. Le diagnostic de la ménopause est un diagnostic rétrospectif.

(Figure n° 14)

D'autre part, l'activité ovarienne peut se prolonger au-delà de l'arrêt des menstruations et on peut voir des reviviscences de sécrétions estrogéniques très à distance des dernières règles. En pratique, on estime que l'on peut poser le diagnostic de ménopause chez une femme de plus de 45 ans après une année d'aménorrhée spontanée (11).

- **La périménopause** ou période climatérique

Elle s'étend des premières perturbations du cycle menstruel (durée de quelques mois à 8 ans) jusqu'à la fin de la première année suivant l'arrêt des règles.

C'est une période pendant laquelle apparaissent les signes endocrinologiques, biologiques et/ou cliniques annonçant l'approche de la ménopause et au moins l'année qui suit les dernières règles spontanées (11, 15).

Remarque :

La préménopause était un terme fréquemment employé par les praticiens français pour désigner la période de quelques mois à quelques années qui précède la ménopause et qui se manifeste par un dérèglement des cycles et/ou l'apparition d'une symptomatologie à dominante fonctionnelle. Cette préménopause fait ainsi partie de la périménopause, telle qu'elle est définie dans la terminologie préconisée par l'OMS.

- **La postménopause** ou ménopause confirmée (11)

Elle se définit comme la période qui suit la périménopause, donc après au moins une année d'aménorrhée, et qui se poursuit jusqu'à la fin de l'existence.

Les différents types de ménopause

a) La ménopause non physiologique

Il existe deux types de ménopauses non physiologiques (61) :

- la ménopause artificielle

Elle est en général iatrogène, souvent secondaire à une castration chirurgicale, à une radiothérapie ou à une chimiothérapie (11, 61).

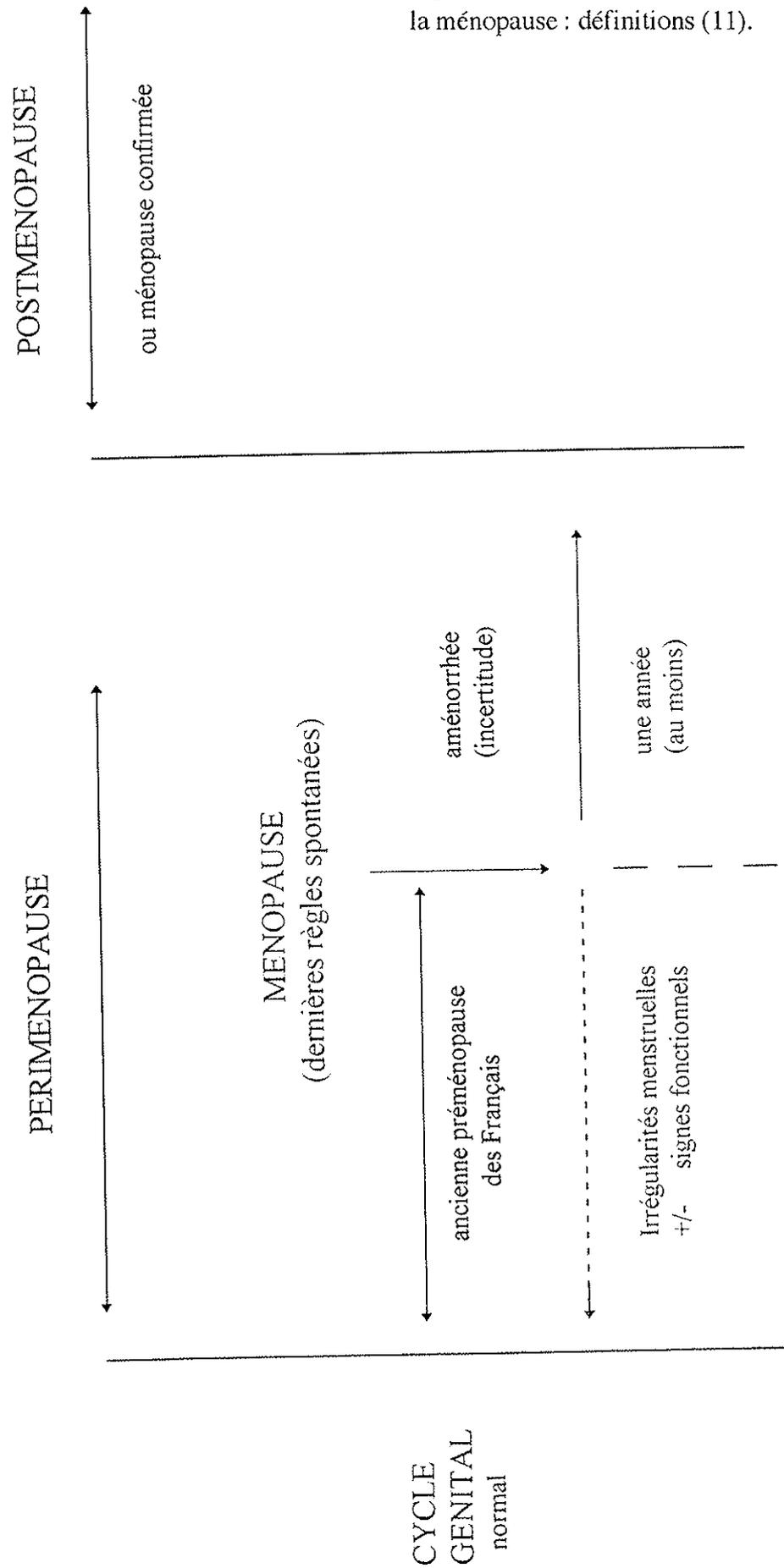


Figure n°14 : Phases d'installation de la ménopause : définitions (11).

- les ménopauses précoces

Ce sont celles survenant avant 40 ans.

- ménopauses précoces héréditaires génétiques à transmission dominante. La ménopause survient alors à peu près au même âge chez tous les membres de la famille et aurait pour cause un déficit primaire du capital ovocytaire.

- ménopauses précoces par dysplasie ou dysgénèse ovarienne. La carence folliculaire entraîne une aménorrhée si elle est majeure ou une ménopause précoce si elle est d'intensité moyenne.

Il existe aussi des états ménopausiques transitoires induits par :

- chimiothérapie,
- traitement par analogues du LHRH.

b) La ménopause physiologique

Au cours de la vie génitale, le capital folliculaire ovarien s'épuise progressivement. La ménopause physiologique correspond à la disparition des follicules primordiaux et à la perte de la capacité sécrétoire en 17β estradiol de l'ovaire postménopausique.

La postménopause, aussi appelée "ménopause confirmée", est précédée d'une phase de transition : périménopause au cours de laquelle, du fait de la raréfaction des follicules, les ovulations sont de mauvaise qualité et se raréfient. Elle se caractérise, sur le plan clinique, par des cycles irréguliers, dysovulatoires ou anovulatoires (13).

III. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENOPAUSE (18,19,20)

1. La préménopause

La préménopause ainsi que l'année suivant l'arrêt des règles constituent la périménopause ou climatère. La périménopause, d'une durée variable, est caractérisée par une augmentation de fréquence des cycles dysovulatoires et anovulatoires. C'est un état transitoire de la femme de 40 à 50 ans où s'éteint progressivement la fonction exocrine de l'ovaire, avec raréfactions des ovulations précédant leur disparition totale tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine.

L'histologie de l'ovaire préménopausique révèle :

- la diminution du nombre des follicules primordiaux,
- la raréfaction des follicules de De Graaf et des corps jaunes,
- l'augmentation du nombre des follicules atrésiques.

Les rares follicules qui se développent jusqu'à maturation complète sont tout à fait normaux bien que, dans certains cas, la qualité de l'ovocyte puisse être altérée. Toutefois, cette altération des cellules germinales ne s'accompagne pas de modification des cellules du stroma ovarien dont l'activité reste intacte (24).

L'extinction folliculaire entraîne une augmentation progressive des gonadotrophines, essentiellement de la FSH. Cette augmentation de la FSH est sans parallélisme avec la diminution de la sécrétion d'estradiol plus tardive et pose le problème du rôle d'un facteur folliculaire inhibiteur de la sécrétion de la FSH, l'inhibine.

Pendant cette période, la raréfaction et le vieillissement de follicules stimulables sont responsables de dysovulations et d'anovulations. Les corps jaunes sont rares et de mauvaise qualité. Il en résulte un déficit en progestérone (insuffisance lutéale), contrastant avec une sécrétion d'estradiol normale et parfois élevée en raison de l'hyperstimulation des follicules restants par les gonadotrophines hypophysaires.

Pendant cette période, la femme est soumise à une hyperestrogénie relative (19).

La préménopause peut en fait se diviser en trois phases bien décrites par Sherman et Korenman (21,22).

1.1. Première phase dite phase folliculaire courte

Cette phase s'installe vers l'âge de 41 à 43 ans. Elle se caractérise essentiellement par la précocité des ovulations au sein des cycles courts, en réponse à l'élévation débutante et isolée de FSH, responsable d'une stimulation folliculaire plus rapide.

En effet, la sécrétion d'estradiol par l'ovaire est plus précoce. Elle entraîne une ovulation prématurée vers le 10^{ème} jour, d'où la phase folliculaire est raccourcie tandis que la durée de la phase lutéale reste normale, soit environ 14 jours. Les cycles sont encore réguliers et ovulatoires mais plus courts.

Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever alors que les concentrations plasmatiques d'estradiol, de LH, le pic ovulatoire des gonadotrophines et la sécrétion de progestérone sont encore normaux.

L'absence de modification de la LH alors que la FSH est déjà élevée, témoigne de la différence des rétrocontrôles inhibiteurs exercés par l'ovaire sur la sécrétion hypophysaire des deux gonadotrophines (18,19).

Pour la LH, le rétrocontrôle est exercé uniquement par les stéroïdes, en particulier l'estradiol ; la sécrétion de FSH est contrôlée à la fois par l'inhibine, produite par les follicules ovariens, et par l'estradiol (11,19).

La coexistence de taux de FSH élevés et de LH normaux avec une sécrétion persistante d'estradiol relève donc de plusieurs mécanismes :

- diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire à l'effet de rétrocontrôle exercé par les estrogènes,

- abaissement des taux d'inhibine qui exerce un effet de rétrocontrôle négatif spécifique sur la sécrétion hypophysaire de FSH et peut-être du LHRH. La raréfaction du nombre des follicules entraîne une diminution de l'inhibine expliquant donc l'élévation progressive de la FSH (11).

1.2. Seconde phase dite "du corps jaune inadéquat"

Elle est caractérisée par l'appauvrissement progressif du capital folliculaire en nombre et en qualité et par l'inefficacité croissante de la FSH à parvenir à une maturation folliculaire cyclique normale.

Les ovulations deviennent tardives et de qualité médiocre avec formation d'un corps jaune peu fonctionnel. Il en résulte des phases lutéales courtes, environ 10 jours, et des cycles plus longs, environ 35 jours. On assiste à l'accentuation de l'élévation de la concentration plasmatique de FSH. Cette phase se prolonge plusieurs années avec une sécrétion de 17β estradiol totalement anarchique mais qui reste en valeur absolue supérieure à la sécrétion de progestérone. Le corps jaune qui va se former est inadéquat. La concentration plasmatique en progestérone est constamment diminuée (18,19).

De ceci découle une hyperestrogénie relative .

Traitement

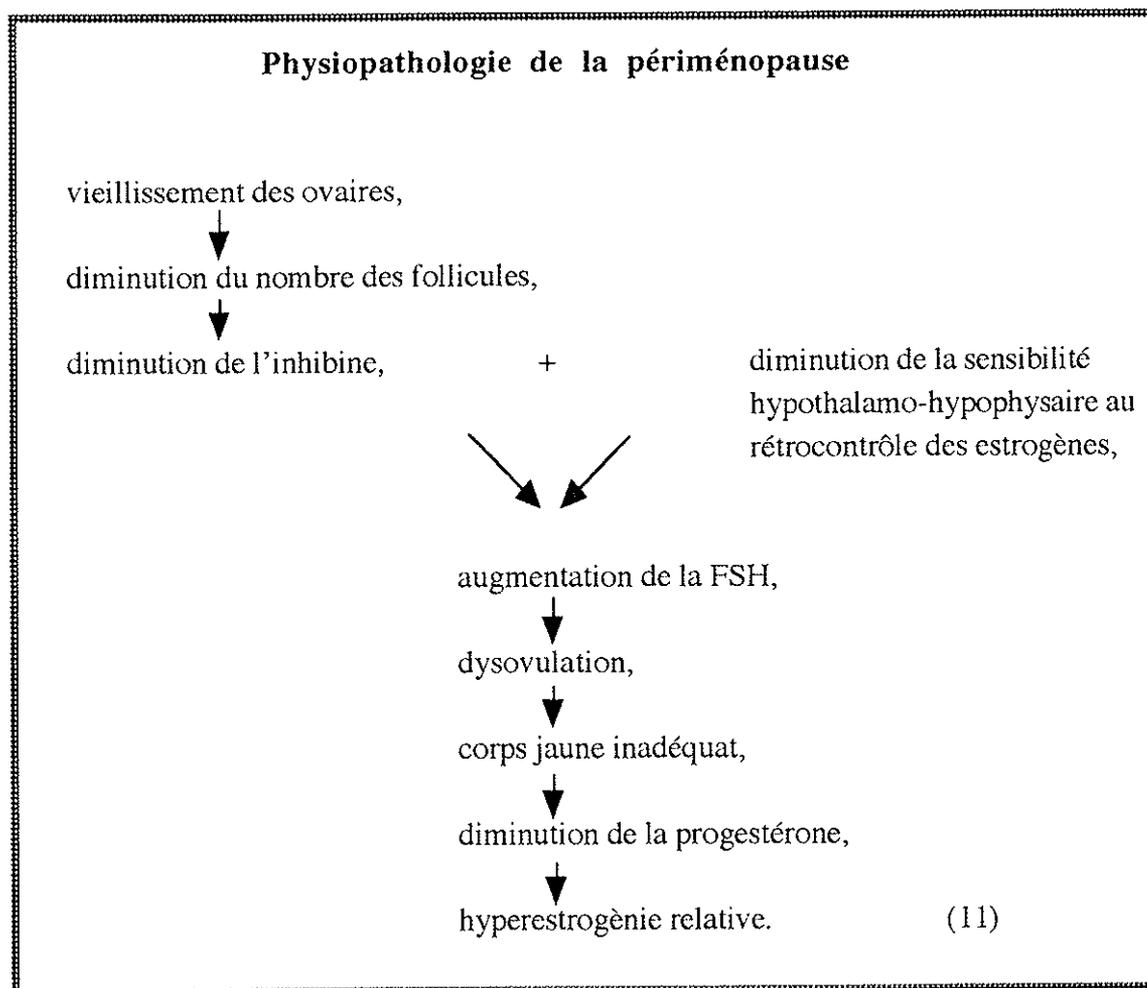
Lors de la première phase, il n'y a pas nécessité d'un traitement particulier. Par contre, lors de la seconde phase, l'irrégularité des cycles faits de phases folliculaires prolongées et lutéales raccourcies ainsi que le déséquilibre estroprogestatif qui résulte de la persistance de la sécrétion insuffisante en temps et en qualité de progestérone peuvent être corrigés par l'administration séquentielle d'un progestatif à titre substitutif du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, permettant de régulariser la survenue des règles, de corriger le déséquilibre estroprogestatif et de prévenir ses conséquences tissulaires à court et à long terme (19).

1.3. Troisième phase de préménopause : l'anovulation

Elle est le témoin de l'épuisement folliculaire. Le taux de FSH atteint son maximum mais l'épuisement de la réserve folliculaire rend impossible une sécrétion d'estradiol suffisante pour permettre l'ovulation (18,19).

La LH commence à s'élever à son tour. L'administration d'un progestatif pendant 10 jours consécutifs déclenche des règles. Un tel traitement de 10 jours est aussi utilisé à titre de "test à la progestérone" chez des femmes qui peuvent n'avoir plus de règles depuis plusieurs mois. La survenue des règles ou hémorragie de privation, à l'arrêt du

progestatif témoigne de la persistance d'une sécrétion d'estrogènes et de l'existence d'une muqueuse endométriale réceptive, susceptible d'être transformée par le traitement progestatif pour donner des règles. Il est souhaitable que ce traitement progestatif soit poursuivi, à titre substitutif, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, tant qu'il déclenche les règles. Il permet alors de corriger le déséquilibre estroprogestatif et d'éviter, en permettant la survenue de saignements réguliers, la constitution d'une hyperplasie endométriale (19).



2. La postménopause ou ménopause confirmée

Au stade de ménopause confirmée, les taux de FSH et de LH sont élevés. Une année après l'arrêt définitif des règles, le taux de FSH est dix à quinze fois plus élevé que les taux observés en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes, tandis que le taux de LH est environ trois fois plus élevé (11). Le capital folliculaire est voisin de zéro, le taux de progestérone est effondré de même que le taux d'estrogènes. Toutefois, ce dernier n'est pas nul puisqu'une aromatasase du tissu adipeux va convertir une partie des androgènes surrénaliens en estrogènes.

De même, le faible taux de progestérone résiduel provient également d'une sécrétion surrénalienne.

Les androgènes diminuent, mais de façon moins importante, que les estrogènes entraînant une hyperandrogénie relative.

Remarque :

Le principal estrogène, chez la femme ménopausée, est l'estrone (19).

L'hypersécrétion des gonadotrophines, FSH et LH, persiste alors durant tout le reste de la vie, résultant d'une hypersécrétion de LHRH, d'une disparition du rétro-contrôle négatif ovarien par réduction ou absence de l'estradiol et de l'inhibine. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire se trouve libéré du frein habituellement exercé par ces deux derniers, même s'il conserve cependant une certaine sensibilité. Les doses de stéroïdes nécessaires pour freiner la sécrétion des gonadotrophines sont généralement supérieures à celles requises chez la femme jeune (19).

L'ensemble de ces modifications hormonales s'accompagne donc d'une grande variabilité, d'un jour à l'autre, de la sécrétion des stéroïdes, rendant difficile l'interprétation d'un dosage isolé d'estradiol ou de FSH.

La confirmation de la ménopause sera établie par trois types d'arguments

- l'existence d'une aménorrhée depuis plus d'un an chez une femme de plus de 45 ans,
- d'éventuels dosages hormonaux révélant un taux de FSH et de LH élevé et d'estradiol bas,

FSH > 40 m UI /ml

LH > 30 m UI /ml

estradiol < 25 pg /ml

- un test au progestatif négatif.

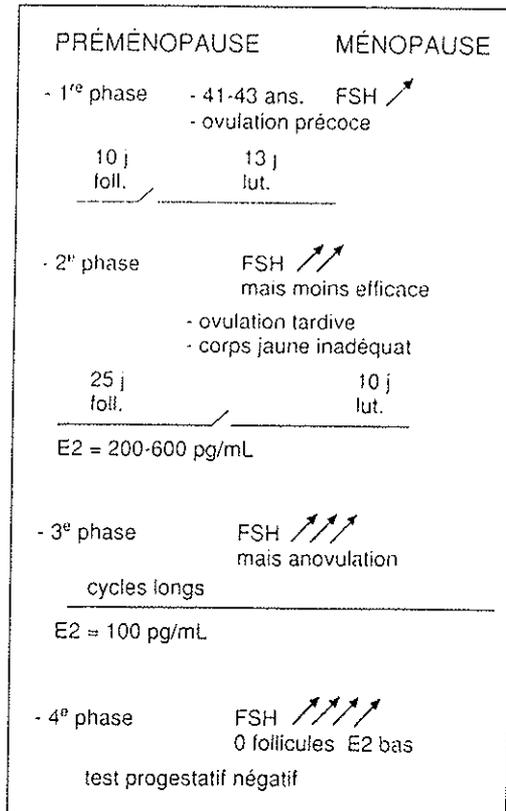


Figure n°15: Les 4 phases évolutives de la préménopause à la ménopause confirmée : caractéristiques cliniques, histologiques et hormonales (19).

IV. CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA MENOPAUSE (18)

Les modifications hormonales observables lors de la ménopause vont être responsables d'une multitude de manifestations cliniques. Environ 30% des patientes présenteront des troubles sévères, 30% des signes modérés et 30% une ménopause quasi muette.

1. Les signes cliniques de la péri à la postménopause débutante

1.1. Irrégularités des cycles

En préménopause, les cycles, d'abord raccourcis, s'allongent ensuite pour devenir très irréguliers avec survenue de métrorragies, puis installation d'une aménorrhée.

1.2. Troubles vasomoteurs

Ils concernent plus de 50% des femmes. Ce sont les troubles les plus fréquents. Lors d'une étude effectuée chez 589 femmes âgées de 50 à 89 ans, Von Mühlhen et al (25) ont constaté que les bouffées de chaleur commençaient vers 47,8 ans et qu'elles persistaient en moyenne 10,6 ans.

Les bouffées de chaleur intéressent la partie supérieure du corps, durant quelques secondes à quelques minutes, associant successivement une rougeur du visage et de la partie haute du thorax, avec sensation de chaleur intense suivie de transpiration. Souvent nocturnes, elles peuvent être responsables d'insomnie.

Des céphalées, vertiges, zones érythémateuses, acroparesthésies des mains et tachycardie peuvent apparaître.

Le mécanisme de ces troubles est mal connu. Il ferait intervenir des neurotransmetteurs avec hypertonie noradrénergique provoquée par l'état de privation en estrogènes. Les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et opioïdes seraient également impliqués.

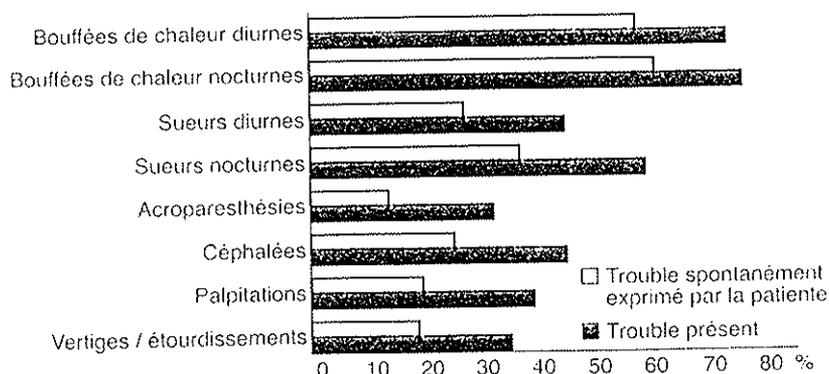


Figure n° 16 : Troubles thermovasomoteurs de la péri ménopause (d'après Marès) (26).

L'enquête nationale multicentrique coordonnée par Pierre Marès (26) et réalisée auprès de 1509 femmes par 280 médecins dont 51% de généralistes et 49% de gynécologues, a évalué la fréquence des symptômes liés aux troubles vasomoteurs.

Afin de mesurer le non-dit dans le vécu de la préménopause, le praticien devait recueillir, dans un premier temps, les plaintes spontanément exprimées par les patientes puis, dans un second temps, leur soumettre une liste de symptômes.

On s'apercevait que, très souvent, certains symptômes existent mais ne sont pas spontanément rapportés.

En elles-mêmes, les bouffées de chaleur sont inoffensives ; c'est la gêne et l'inconfort qu'elles procurent qui leur confèrent une importance telle que certaines patientes les identifient à la ménopause.

Leur nombre et leur intensité varient considérablement d'une femme à l'autre et parfois chez la même femme d'une période à l'autre de l'année. Leur fréquence peut être telle (jusqu'à 15-20 par jour et par nuit) qu'elles peuvent réaliser un handicap socio-professionnel et une gêne considérable.

Elles peuvent être déclenchées ou majorées par une émotion, un stress ou encore favorisées par une température ambiante élevée. L'intensité des sueurs s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque, de la température cutanée et souvent d'une certaine angoisse (11).

1.3. Troubles psychiques

Extrêmement variés, ils associent une tendance dépressive, une asthénie, des troubles de la concentration et un état d'irritabilité, de nervosité et d'anxiété.

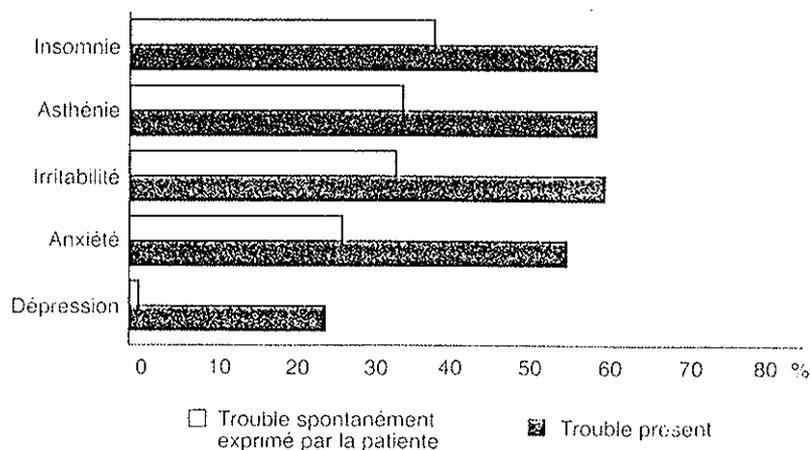


Figure n° 17 : Troubles neuropsychiques de la pérимénopause (d'après Marès) (26).

L'enquête a permis de recenser les traitements médicamenteux suivis :

- dans 34 % des cas, prise d'un anxiolytique,
- dans 12 %, prise d'un hypnotique,
- dans 9 %, prise d'un antidépresseur (20).

1.4. Troubles sexuels

Les troubles psychoaffectifs s'accompagnent souvent d'une diminution du désir sexuel (de la libido). Au niveau des organes génitaux externes, la carence estrogénique est responsable à moyen terme :

- d'une atrophie et d'une sécheresse de la muqueuse vulvo-vaginale pouvant s'accompagner d'un prurit,
- d'un risque accru d'infections vulvo-vaginales telles que la vaginite atrophique.

Ces modifications expliquent les dyspareunies fréquentes.

1.5. Troubles urinaires

L'incontinence urinaire est une plainte fréquente des femmes de plus de 50 ans. La carence hormonale va modifier la muqueuse vésicale et urétrale, la rendant plus fragile, responsable des cystites à urine stérile. De même, les modifications du système musculaire de continence ou de la statique pelvienne vont être la cause de mictions impérieuses ou d'une incontinence d'effort.

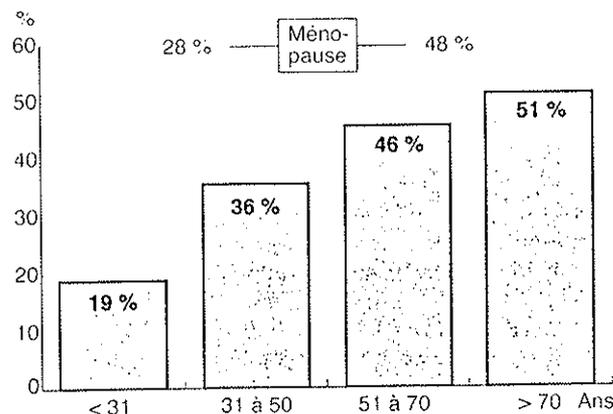


Figure n° 18 : Fréquence de l'incontinence (fuites d'urine occasionnelles) chez la femme, selon l'âge et la ménopause (d'après l'enquête de P Minaire) (11).

1.6. Modifications cutanées et pileuses

Les altérations observées sont la conséquence de l'action conjuguée du vieillissement cellulaire intrinsèque, du vieillissement actinique sous l'effet, des rayons solaires et de la carence estrogénique. La peau devient plus sèche, plus mince et moins souple. Il y a une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et un ralentissement de la vitesse de renouvellement de la couche basale de l'épiderme. Il existe également une diminution de la teneur en collagène ainsi qu'une modification qualitative des fibres (anomalie de synthèse du collagène par les fibroblastes qui possèdent des récepteurs aux estrogènes).

L'hyperandrogénie relative provoque une dermatite séborrhéique de la face et du cuir chevelu avec recrudescence d'acné inflammatoire. On assiste à un développement de la pilosité de la lèvre supérieure contrastant avec une diminution de la pilosité axillaire et pubienne, ainsi qu'à une chute de cheveux.

1.7. Prise de poids

A la ménopause, prise de poids et modification de la silhouette représentent la principale préoccupation voire même la hantise des femmes consultantes. Une majorité de femmes prend du poids après 40 ans et en particulier en péri-ménopause. Cette prise de poids est inégalement répartie, androïde, essentiellement abdominale avec augmentation du rapport taille/hanche, facteur de risque cardiovasculaire. La prise de poids à la ménopause se prévient mieux qu'elle ne se traite. La graisse abdominale représente une localisation particulièrement rebelle au régime à cette époque. Toutes les femmes doivent donc être averties de la probabilité de ces changements afin de prendre avant la ménopause, ou dès le début, les mesures d'hygiène de vie et de conduite alimentaire nécessaires.

1.8. Estrogènes et fonctions cérébrales

Maladie d'ALZHEIMER

5 % des personnes de plus de 65 ans sont atteintes par la maladie d'Alzheimer et 20% des plus de 80 ans sont touchées, avec une forte prévalence féminine.

Les données épidémiologiques concernant l'estrogénothérapie et la survenue de la maladie d'Alzheimer sont encore limitées, même si plusieurs études de cohorte témoignent d'une association entre estrogénothérapie substitutive et diminution du risque de démence. Les études concernant l'estrogénothérapie chez les femmes déjà atteintes de maladie d'Alzheimer sont plus démonstrative : les femmes traitées sont significativement améliorées par rapport aux autres. Les bénéfices sont basés sur les tests de mémoire, d'orientation, de calcul, ainsi que sur l'adaptation à la vie quotidienne, appréciée par les équipes soignantes.

Une équipe avait montré que les femmes sous estrogénothérapie avaient des fonctions cognitives supérieures à celles d'un groupe témoin de même âge, de même sexe et de même niveau socioculturel (56).

Parue dans le "Lancet", l'étude d'une équipe de l'Université de Columbia de New York a porté sur 1124 femmes âgées, dont 156 avaient suivi une estrogénothérapie substitutive. Le risque relatif de développer une maladie d'Alzheimer chez les femmes traitées a été de 0,4. Ce risque diminue avec la durée du traitement. D'autre part, l'âge de survenue de la maladie d'Alzheimer (MA) a été significativement plus tardif chez les femmes traitées (57).

Une étude prospective de Kawas et coll a porté sur 472 femmes ménopausées suivies pendant 16 ans : 34 cas de MA apparurent, dont 9 chez des femmes sous estrogènes. Le risque relatif de MA, ajusté en fonction de l'éducation, fut de 0,46 (58).

Il apparaît donc que la prise d'estrogènes pourrait faire diminuer la fréquence de la maladie ou en tout cas en retarder l'apparition. Il reste cependant à déterminer si tous les estrogènes possèdent ces propriétés et si l'adjonction d'un progestatif ne diminue pas l'effet de ceux-ci.

2. Les conséquences à long terme

Les complications à long terme de la ménopause sont importantes à considérer et donc à traiter car elles surviennent lentement, à bas bruit, et ne se manifestent qu'après une longue période (plusieurs années).

Il s'agit là de troubles parfois graves qu'il faut envisager sous plusieurs aspects :

- le confort de vie de la femme,
- le pronostic fonctionnel et même vital de certaines complications,
- les aspects socio-économiques.

2.1 L'ostéoporose

L'ostéoporose est une affection caractérisée par une fragilité osseuse qui touche 30 à 40% des femmes ménopausées (soit au total 3 millions de Françaises en 1995). Elle touche également les hommes au-delà de 75 ans. Il s'agit là d'une pathologie dégénérative du tissu osseux, étroitement liée au cycle de vie du squelette.

2.1.1. Rappels sur la structure du tissu osseux

L'os est formé d'une fraction organique et d'une fraction minérale.

- . La fraction organique comporte :
 - du collagène de type 1,
 - la substance fondamentale dans laquelle baignent les fibres de collagène.
- . La fraction minérale.

Structure de l'os

L'os adulte a une structure lamellaire. Selon la forme et la disposition des lamelles, on oppose :

- l'os cortical, représentant 80 % de l'os squelettique total,
- l'os spongieux ou trabéculaire qui ne représente que 20 % mais qui se renouvelle cinq fois plus vite que l'os cortical.

Cellules osseuses

On distingue des cellules impliquées dans le remodelage osseux - les ostéoblastes et les ostéoclastes- et des cellules participant aux transferts ioniques, les ostéocytes et les cellules bordantes.

Les ostéoblastes

Ce sont les cellules responsables de la synthèse de la matrice osseuse.

Les ostéoclastes

Elles résorbent à la fois le minéral et la trame protéique de l'os.

Les ostéocytes

Ce sont d'anciens ostéoblastes. Ils interviennent dans la minéralisation en contrôlant le flux minéral. Ils ont pour rôle de mobiliser le calcium intra-osseux.

Les cellules bordantes

Elles tapissent toutes les surfaces osseuses non couvertes par les cellules de remodelage osseux.

Le remodelage osseux physiologique

Le squelette n'est pas une charpente inerte, mais, au contraire, le siège d'un remodelage permanent tout au long de la vie pour faire face aux sollicitations mécaniques. En effet, l'os lamellaire de l'adulte est le siège normal d'un remodelage, ou d'un remaniement permanent dû à l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes.

Ces deux populations cellulaires antagonistes interviennent de façon successive et coordonnée dans le temps et dans l'espace au sein de véritables unités fonctionnelles de remodelage du tissu osseux ou Basic Multicellular Units, BMU, décrites pour la première fois par H. Frost.

Les unités de remodelage débutent le cycle, les unes après les autres, si bien que le phénomène n'est pas synchrone dans le squelette, ce qui permet le renouvellement du tissu osseux "brique par brique" et le maintien de la quantité et de l'architecture de l'os à l'âge adulte.

Ce remodelage comporte ainsi une phase de résorption ostéoclastique, d'une durée d'une à deux semaines, suivie d'une phase de formation ostéoblastique, d'une durée d'environ trois mois. Les ostéoclastes agissent d'un point à un autre de l'os lamellaire, creusent de petites cavités, s'arrêtent d'agir, puis se redéplacent et creusent de nouvelles cavités. Les ostéoblastes viennent ensuite coloniser la lacune de résorption et la combler, en apposant une nouvelle matrice osseuse, tout d'abord non minéralisée (ostéoïde), qui se minéralise secondairement. Le remodelage permet une restitution et un maintien de la structure osseuse.

La régulation du remodelage osseux

L'équilibre entre résorption et construction osseuses est régulé par les cellules osseuses, les hormones circulantes, les facteurs de croissance locaux, les molécules supports de la matrice osseuse et les contraintes mécaniques (29). La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse.

Le processus de remodelage est régulé au niveau local par des facteurs de croissance synthétisés par les ostéoblastes, enfouis dans la matrice et relargués sous forme active au moment de la résorption. Ils sont capables de stimuler la prolifération ostéoblastique et la synthèse de la nouvelle matrice.

Les hormones ayant un rôle important dans le contrôle du remodelage sont la parathormone et les estrogènes. Ils agissent directement sur les ostéoblastes qui possèdent leurs récepteurs. Les ostéoblastes sécrètent alors sous leur influence des cytokines et des facteurs de croissance qui vont augmenter (parathormone) ou diminuer (estrogènes) la résorption (30).

Les pathologies du remodelage osseux

La carence estrogénique induit une augmentation du remodelage osseux avec un excès de résorption osseuse par rapport à l'ostéoformation. Il en résulte une négativation de l'équilibre tissulaire osseux et une perte osseuse.

Les traitements ont pour but de restaurer cet équilibre, soit en inhibant la résorption osseuse, soit en stimulant la formation (31). Une augmentation du remodelage osseux due à la carence estrogénique est le principal facteur pathogénétique de l'ostéoporose postménopausique.

Remarque :

Chez les sujets âgés, l'hyperparathyroïdie secondaire à la carence calcique et vitaminiq ue D explique l'accélération du remodelage et la perte osseuse fémorale.

2.1.2. Ostéoporose : définitions

Historique

Le terme d'ostéoporose a probablement été inventé par LOBSTEIN dans les années 1830. Ostéoporose a une étymologie grecque :

- "ostion" signifie "os",
- "poros" signifie "petit trou" (32).

Le terme d'ostéoporose a surtout été utilisé depuis cinquante ans grâce à Albright. La connaissance de plus en plus approfondie des phénomènes ostéoporotiques contribue à l'évolution régulière du terme.

Définitions actuelles

L'ostéoporose est une maladie de la solidité osseuse. La définition suivante a été retenue après la conférence internationale de consensus de Hong Kong en 1993 (33) et non modifiée par celle d'Amsterdam en 1996 (34).

"L'ostéoporose est une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures" (35).

Il est important de remarquer que le diagnostic d'ostéoporose n'était accepté jusqu'à présent qu'après la fracture, c'est-à-dire après le premier tassement vertébral pour ce qui est de l'ostéoporose postménopausique.

Aujourd'hui, il y a un accord pour une définition préfracturaire de l'ostéoporose que l'on définit non plus par son effet, les fractures, mais par la cause de celles-ci, une diminution excessive de la masse osseuse.

L'ostéoporose est une affection qui touche principalement les femmes, mais les hommes n'en sont pas exempts. Son développement est lié à l'âge et commence plus souvent chez la femme après la ménopause de sorte qu'il est usuel de parler "d'ostéoporose post-ménopausique".

Les fractures ostéoporotiques représentent la principale complication clinique de la maladie et en font toute la gravité. Les principaux sites de ces fractures (28) sont :

- les vertèbres : tassement vertébral,
- l'extrémité supérieure du fémur : fracture du "col du fémur",
- le poignet : fracture de Pouteau-Colles,
- l'humérus.

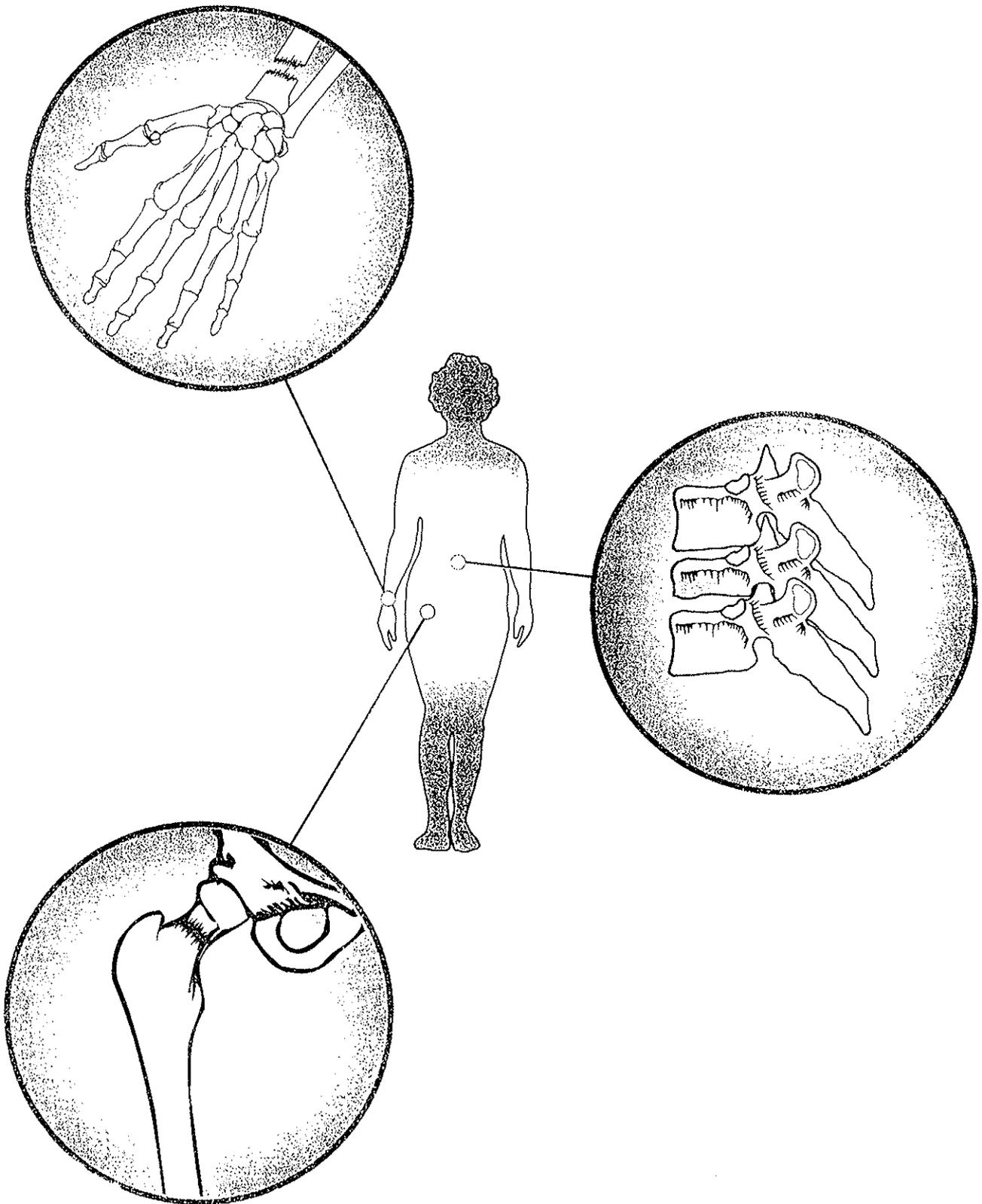


Figure n° 19 : Les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes.

L'augmentation rapide et permanente de l'espérance de vie de la population féminine (près de 84 ans en 1995) en accroît la prévalence ce qui, économiquement, est inquiétant : si les enquêtes épidémiologiques américaines s'appliquent à la France, sur 100 femmes de 50 ans, on peut admettre que 16 vont présenter un tassement vertébral ou une fracture de l'avant-bras, 17 une fracture du fémur et qu'en tout, 40 vont présenter une fracture ostéoporotique, d'où la nécessité d'une définition claire et précise. Aussi, cette "prise de position" très ferme permet-elle pour la première fois de définir la maladie avant que n'apparaissent les fractures spontanées que l'on considère désormais comme des complications. Elle permet, en outre, de préciser les mécanismes physiopathologiques qui entraînent la fragilité osseuse : *diminution de la masse osseuse associée à une modification de l'architecture de l'os.*

Elle met enfin un terme à un trop grand nombre de définitions cliniques et/ou radiologiques imprécises faisant entrer, sous la terminologie "ostéoporose", de multiples affections rhumatologiques ou non.

Aussi, doit-on éliminer toute définition clinique qui, associant douleurs vertébrales, perte de taille et troubles statiques vertébraux, fait plutôt référence aux affections dégénératives de la colonne vertébrale (discopathies ou syndrome articulaire postérieur).

De même, la définition radiologique de "transparence osseuse" peut en fait n'être le reflet que d'une obésité du malade ou d'une erreur dans le choix des constantes utilisées par le radiologue.

Enfin, la définition radio-clinique impliquant la présence de fractures ou déformations vertébrales survenues spontanément à l'occasion d'un traumatisme minime, caractérise donc l'affection à un stade trop évolué pour une intervention thérapeutique efficace.

Toutefois, la nouvelle définition présente quelques termes à préciser, ce qui en montre ses limites :

- Que représente la masse osseuse ?

Le terme "masse osseuse" est utilisé comme synonyme de "contenu minéral osseux" ou "densité minérale osseuse", paramètres qui sont aisément mesurables par absorptiométrie biphotonique et étroitement corrélés au risque fracturaire de l'ostéoporose.

- Qu'entend-on par anomalies de l'architecture ?

La disposition anisotropique de l'os trabéculaire est sous la dépendance de la force de pesanteur et des insertions musculaires : l'aspect horizontal et vertical des travées osseuses au sein des vertèbres et l'aspect ogival au sein des cols fémoraux sont le reflet de l'adaptation parfaite de notre squelette aux contraintes de la vie quotidienne. Parfitt (35) a montré que l'accélération du remodelage post-ménopausique et sénile entraînait une perforation des travées osseuses aboutissant à la disparition progressive de celles qui sont les moins mécano-compétentes.

Bien sûr, ces troubles de la micro-architecture sont intimement liés à la diminution de la masse osseuse, mais leur importance dans la fragilité osseuse augmente avec l'âge (35).

2.1.3. Epidémiologie (36,37)

Alors que de nombreuses équipes de cliniciens et de fundamentalistes travaillent depuis plusieurs décennies sur l'ostéoporose, de nombreuses questions restent encore posées concernant l'épidémiologie, le coût de la maladie et aussi son diagnostic et son traitement.

Les données épidémiologiques sont nombreuses et concordantes : 30 à 40% des femmes après la ménopause et 10% des hommes sont déminéralisés.

La fracture de Pouteau-Colles est une fracture ostéoporotique bénigne, mais il a été démontré qu'au bout d'un an, 50% des sujets ont une faiblesse musculaire et 10% gardent définitivement un déficit fonctionnel.

Les fractures vertébrales peuvent être dramatiques, en particulier chez les patients cortisonés où myopathie et tassements vertébraux peuvent décompenser une fonction respiratoire précaire. A l'inverse, plus de 30% des tassements ostéoporotiques passent inaperçus.

Les fractures du col du fémur sont considérées comme des fractures graves et c'est vrai sur le plan fonctionnel puisque plus d'une malade sur deux nécessitera un placement en institution après la chirurgie. Ces fractures du col peuvent mettre en jeu le pronostic vital : 20% des patientes âgées décèdent dans les six mois suivant l'opération. En fait, ces malades meurent d'affections vasculaires, cardiaques ou cérébrales, de complications thrombo-emboliques qui seraient probablement survenues un an ou deux ans plus tard, si l'on avait évité la fracture : il est donc difficile d'évaluer le coût de l'ostéoporose et les économies réalisées par la prévention des fractures.

Selon une estimation effectuée aux Etats-Unis (Riggs et Melton, 1986), les fractures se répartiraient en 44 % des tassements vertébraux, 19 % des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 14 % de fractures de l'extrémité de l'avant-bras et 23 % de fractures localisées au niveau des autres membres (40).

Retentissement économique de l'ostéoporose en France

La majorité des études économiques n'ont calculé que les coûts de la prise en charge du traitement chirurgical, et éventuellement les coûts d'hospitalisation en moyen séjour (rééducation) des fractures ostéoporotiques de l'extrémité supérieure du fémur.

En 1987, le coût de la chirurgie et de la rééducation des seules fractures de la hanche était de 3 à 4 milliards de francs selon les estimations.

Ces chiffres sous-estiment notablement le coût des fractures ostéoporotiques puisqu'ils ne tiennent compte ni du traitement et de la prise en charge médicale et sociale, à moyen et long terme, des patients ayant eu une fracture de hanche, ni des coûts associés aux traitements des fractures vertébrales et des fractures du poignet.

En 1995, une estimation du coût annuel de la prise en charge de l'ostéoporose, du diagnostic aux complications, est d'environ 6,7 milliards de francs. Ce coût tient compte des procédures de diagnostic du traitement, du suivi et des complications de la maladie, chez les femmes de 50 ans et plus, et ceci pour les trois principales fractures ostéoporotiques (hanche, vertèbre, poignet).

Ce coût de 6,7 milliards se décompose de la façon suivante :

- 1,4 milliard pour les événements préfracturaires (diagnostic et traitement),
- 3 milliards pour le traitement des complications fracturaires (hospitalisation ou court séjour),
- 2,3 milliards pour le suivi des complications fracturaires.

La part des traitements médicamenteux dans le coût de l'ostéoporose est inférieure à 5%. Ce chiffre est à comparer aux dépenses liées aux complications fracturaires de l'ostéoporose.

A cette estimation, s'ajoutent des coûts sociaux indirects (perte de production pour les personnes en activité, atteinte de la qualité de vie...) qui sont très difficilement évaluables (28).

Dans la réalité, "le coût de l'ostéoporose" regroupe les dépenses directes qui concernent sa détection, son traitement, son suivi et la réinsertion sociale, mais aussi les dépenses indirectes qui correspondent, comme il a été signalé précédemment, à la valeur des biens et des services perdus du fait de la maladie. Il faut encore ajouter ce qui n'est pas évaluable : l'altération de la qualité de vie.

On comprend mieux ainsi l'importance sociale et économique des traitements préventifs qui permettraient, selon E Levy, plus de 2 milliards de francs d'économie par an (38). Ces chiffres sont certainement sous-estimés car ils ne prennent en compte que les fractures vertébrales. Les économies réalisées devraient être encore plus conséquentes, même si demain, les frais concernant la détection (absorptiométrie) étaient pris en charge par l'assurance maladie, tant il est vrai que le rapport coût/bénéfice dépend avant tout d'une prévention ciblée en fonction des facteurs de risque d'ostéoporose, tout particulièrement chez la femme entre 50 et 65 ans et surtout dans la période périménopausique (11).

2.1.4. Deux types d'ostéoporose primitive

Riggs et Melton ont défini deux types d'ostéoporose en fonction de leurs manifestations anatomiques différentes :

- type 1 ou ostéoporose trabéculaire,
- type 2 ou ostéoporose corticale (44).

- L'ostéoporose trabéculaire ou de type 1

Ses manifestations cliniques apparaissent chez la femme de 50 à 70 ans (en moyenne 68 ans). Elle atteint principalement l'os spongieux ou trabéculaire, ce qui explique sa traduction clinique sous forme de fracture-tassement vertébrale ou de l'extrémité distale de l'avant-bras.

C'est typiquement (mais non exclusivement, puisqu'elle concerne aussi un homme pour six femmes du même âge) l'ostéoporose postménopausique, par carence estrogénique.

Elle touche environ un tiers des femmes (non traitées) de plus de 50 ans et 80 % de celles de plus de 65 ans. C'est l'ostéoporose des tassements vertébraux ou des fractures de Pouteau-Colles, atteignant un maximum de fréquence vers 68 ans, en moyenne, en France selon l'enquête du GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (11).

- L'ostéoporose corticale ou de type 2 ou encore ostéoporose sénile.

Elle se rencontre chez la femme plus âgée, au-delà de 75 ans, intéressant deux femmes pour un homme à cet âge. Elle n'est pas hormono-dépendante. A la raréfaction du spongieux s'ajoute un amincissement considérable des corticales entraînant une fragilisation particulière des os longs.

Cette ostéoporose, dont la cause essentielle est le vieillissement tissulaire, est avant tout responsable des fractures du col du fémur, mais elle peut aussi intéresser d'autres sites qu'il convient de dépister. Ces fractures compliquent des traumatismes bien souvent minimes (chute de la simple hauteur) ou peuvent même être spontanées (39, 11).

L'ostéoporose trabéculaire peut être due à des processus différents de perte osseuse :

- ostéoporose à haut niveau de remodelage caractérisé par une augmentation des surfaces de résorption,
- ostéoporose à bas niveau de remodelage caractérisé par dépression ostéoblastique avec diminution de la vitesse d'apposition ostéoblastique (41,42,43).
- ostéoporose à niveau de remodelage normal correspondant à un groupe de malades présentant une durée écourtée de l'activité ostéoblastique, entraînant une réduction de l'épaisseur des unités structurales élémentaires mais une vitesse d'apposition ostéoblastique normale.

Les ostéoporoses secondaires

Il s'avère que, dans la conception moderne de l'ostéoporose, la notion d'ostéoporose secondaire disparaît derrière la notion de facteurs de risque. Il n'en demeure pas moins que l'on parle encore fréquemment, en pratique courante, d'ostéoporose secondaire de l'hyperthyroïdie, de l'hypercorticisme ou d'immobilisation.

- *L'ostéoporose de l'hyperthyroïdie*

Cette ostéopathie rare s'observe surtout dans le sexe féminin (comme l'hyperthyroïdie) et après 50 ans. La perte osseuse créée est irréversible en dépit du retour à un état euthyroïdien.

- *L'ostéoporose de l'hypercorticisme*

Dans la maladie de Cushing comme dans les corticothérapies prolongées, l'ostéoporose cortisonique est fréquemment reconnue même si elle demeure volontiers asymptomatique sur le plan douloureux. Contrairement à l'ostéoporose précédente, un certain degré de réversibilité de cette ostéoporose cortisonique est donc possible.

- *L'ostéoporose d'immobilisation*

Chez les sujets atteints de paraplégie complète ou ayant un plâtre pelvi-pédieux, une ostéoporose se développe dans les membres immobilisés par déséquilibre du remaniement osseux (41).

Dans la démarche diagnostique et thérapeutique d'une ostéoporose, il faut toujours chercher une cause secondaire curable (42) :

- * endocrinopathies : Cushing, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, insuffisance gonadique, acromégalie....,
- * atteintes digestives : gastrectomies, malabsorptions intestinales, cirrhoses hépatiques, atteintes pancréatiques,
- * atteinte rénale : insuffisance rénale chronique,
- * mastocytose osseuse, liée à l'infiltration de la moelle osseuse par des mastocytes et pouvant être à l'origine d'une déminéralisation ou parfois d'une condensation osseuse,
- * atteintes de la charpente collagène : la maladie de Lobstein est une anomalie grave du collagène à l'origine d'une ostéoporose sévère avec de multiples fractures retentissant sur la croissance. Le plus souvent, il s'agit d'ostéogénèse imparfaite, parfois au cours de la maladie de Marfan ou d'Ehlers-Danlos.
- * ostéoporoses iatrogènes : héparinothérapie prolongée, corticothérapie, traitement par le bismuth,
- * ostéoporoses au cours d'atteintes ostéo-articulaires inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies,
- * ostéoporose idiopathique du sujet jeune, plus fréquente chez l'homme.

2.1.5. Facteurs de risque de l'ostéoporose (39, 45)

Un facteur de risque est, en épidémiologie, une variable associée de façon statistiquement significative à l'apparition d'une maladie. Rechercher des facteurs de risque a pour but de sélectionner une population qui pourra alors bénéficier d'un traitement préventif.

On retiendra des facteurs:

Génétiques

Sexuels : la femme est beaucoup plus souvent précocement et intensément atteinte que l'homme.

Ethniques : l'ostéoporose est commune chez les femmes occidentales ou asiatiques, mais très rare chez les Africaines dont la masse osseuse est généralement plus dense.

Morphologiques : les sujets maigres, petits ou longilignes sont plus souvent atteints que les autres.

Héritaires : d'une manière générale, il y a une étroite corrélation entre la masse osseuse d'une génération et celle de la suivante.

Hormonaux

Ménopause précoce (naturelle ou chirurgicale par ovariectomie) nulliparité, épisodes d'aménorrhée prolongée.

Plus généralement, carence estrogénique.

Liés au mode de vie

Nutritionnels :

- apport calcique insuffisant, apport excessif en fibres, en protéines et en phosphates,
- carence en vitamine D, associée à une hyperparathyroïdie secondaire à une carence minéral,
- régimes restrictifs.

Alcoolisme, tabagisme, excès de caféine

Sédentarité : le maintien d'une activité physique stimule l'ostéogénèse. La sédentarité entraîne rapidement une diminution de la masse osseuse. Un exercice physique trop intense peut être responsable d'une aménorrhée et est corrélié à une diminution de la densité osseuse vertébrale. Par contre, un exercice physique régulier est corrélié à une densité osseuse plus élevée, comparé aux femmes sédentaires.

Liés à l'âge

L'ostéopénie favorise l'ostéoporose.

Le risque de chute, consécutif aux troubles sensoriels et à la diminution de la force musculaire (sans oublier les causes iatrogènes de somnolence ou de désorientation), est une cause supplémentaire de fractures qui sont, par ailleurs, favorisées par la moindre épaisseur des tissus moins protecteurs en cas de choc.

Liés à des pathologies

- ° endocriniennes : hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme,
- ° métaboliques : hémochromatose,
- ° maladies inflammatoires chroniques,
- ° malabsorption d'origine gastro-intestinale,
- ° troubles de la fonction rénale,
- ° immobilisation prolongée.

Iatrogènes

- ° héparinothérapie au long cours,
- ° corticothérapie,
- ° traitement par les analogues de la LHRH,
- ° hormones thyroïdiennes à doses excessives,
- ° anticonvulsivants .

2.1.6. Symptomatologie clinique

L'ostéoporose commune se manifeste surtout par des douleurs, une cyphose dorsale et une diminution de taille.

- Les douleurs

Elles prédominent au rachis ; les douleurs lombaires et dorsales peuvent revêtir deux aspects:

- douleur aiguë apparue après un traumatisme léger ou un effort de soulèvement ayant entraîné une sensation de craquement. L'impotence fonctionnelle est totale et oblige souvent à un alitement pendant quelques jours.

- douleur chronique, à caractère mécanique, calmée par le repos.

Elle évolue depuis un temps souvent difficile à chiffrer où elle apparaît comme la séquelle algique d'un épisode aigu (41).

- La cyphose dorsale

Elle est due à la prédominance antérieure du tassement des vertèbres dorsales. La cyphose dorsale peut provoquer des dorsalgies (28).

- La réduction de la taille

C'est une conséquence des tassements vertébraux et, sans doute aussi, de l'affaissement des disques inter-vertébraux. A l'état normal, la taille de la femme diminue avec l'âge de 1,2 à 1,3 mm par an à partir de la ménopause. Chez les ostéoporotiques, cette diminution peut atteindre 1,8 mm/an. La mesure annuelle de la taille est un moyen de suivre l'évolution de l'ostéoporose voire de la dépister (28).

2.1.7. Marqueurs biochimiques modernes du remodelage osseux

Si l'ostéoporose peut être la conséquence d'une vitesse de perte osseuse plus ou moins rapide, l'usage des marqueurs du remodelage osseux, toujours plus sensibles et spécifiques, pourrait présenter un intérêt majeur pour le diagnostic et le traitement.

Divers travaux expérimentaux portant sur des populations plus ou moins larges ont montré qu'ils étaient utiles pour le diagnostic du risque d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique et qu'ils permettaient le dépistage des malades résistants à un traitement et la surveillance de l'efficacité de ces traitements.

Toutefois, leur intérêt à l'échelle individuelle reste à démontrer, si bien qu'en pratique courante, leur usage ne peut être conseillé même si, paradoxalement, ils sont remboursés par la sécurité sociale alors que la densitométrie osseuse ne l'est toujours pas.

- Les marqueurs de formation osseuse

- L'ostéocalcine sérique

Aussi appelée "Gla protéine osseuse", l'ostéocalcine est une protéine spécifique du tissu osseux dont la fonction physiologique reste mal précisée mais dont la libération dans le sérum est un reflet fidèle de l'activité ostéoblastique et donc de la formation osseuse (47).

- La phosphatase alcaline sérique totale et osseuse (PAT, PAO)

Si le dosage de la PAT manque de sensibilité et de spécificité, il n'en est pas de même de la mesure directe radio-immunologique utilisant un anticorps monoclonal développé récemment pour la PAO.

- Les peptides d'extension du procollagène I

Ils représentent des fragments collagéniques terminaux libérés avant la constitution de la fibrille collagénique mais manquent de spécificité car le collagène de type 1 est retrouvé ailleurs que dans l'os (31).

- Les marqueurs de résorption osseuse

- Calcium et hydroxyproline urinaire

Le dosage de la calciurie, le matin à jeun, corrigé en fonction de l'excrétion de la créatinine est le moyen le plus économique pour évaluer la résorption osseuse, mais cette variable n'est pas suffisamment sensible pour être fiable dans l'ostéoporose.

Le dosage de l'hydroxyprolinurie à jeun a de meilleures performances diagnostiques, mais manque aussi de sensibilité (47).

- Phosphatase acide tartrate résistante : TRAP

Elle peut être mesurée dans le sérum, mais nécessite le développement de méthodes de mesure nouvelles pour être utilisée en pratique dans l'exploration de l'ostéoporose (31).

- Les molécules de pontage pyridinoliques libres (Pyridinoline (Pyr), déoxypyridinoline (D Pyr)) ou associées aux peptides C et N terminaux du collagène de type I (CTX, NTX) (31).

La pyridinoline et la déoxypyridinoline sont des molécules de pontage qui stabilisent les chaînes de collagène au sein de la matrice osseuse. Ces dosages peuvent être classés en deux catégories : ceux qui mesurent l'excrétion urinaire des molécules de pontage libres et ceux qui mesurent les peptides du collagène associés à ces molécules. (NTX et CTX)

La distinction est importante dans certaines situations cliniques où les résultats peuvent être divergents avec ces deux types de dosage (46).

L'ostéocalcine et la phosphatase alcaline osseuse pour la formation et le dosage de la pyridinoline urinaire et de ses peptides pour la résorption représentent indiscutablement les marqueurs les plus intéressants dans l'évaluation des ostéoporoses.

Le dosage des marqueurs ne doit pas être utilisé en remplacement des mesures de masse osseuse, mais plutôt comme un outil complémentaire, apportant une information sur la dynamique du remodelage osseux (35, 47).

2.1.8. Mesure de la densité osseuse (46,47)

L'ostéodensitométrie peut se définir comme la mesure de la masse ou densité osseuse. Elle a bénéficié ces 15 dernières années d'importants progrès techniques qui en font aujourd'hui un examen irremplaçable dans des indications bien précises. Les méthodes modernes d'ostéodensitométrie sont pour la plupart basées sur l'étude de l'absorption d'un rayonnement.

Il faut souligner que l'examen d'ostéodensitométrie ne fait pas actuellement l'objet d'une prise en charge par les caisses de sécurité sociale.

Différentes méthodes permettent de mesurer la masse osseuse, chacune ayant des avantages mais aussi des limites :

- **Absorptiométrie monophotonique à rayons X**

(SPA . Single Photon Absorptiometry) ou (SXA. Single X Ray Absorptiometry)

Sa principale limitation résulte des sites de mesure analysés et de leur signification par rapport au squelette profond.

En effet, elle est réservée à l'étude de la densité osseuse des os périphériques et en particulier de l'extrémité distale du radius. Le remplacement de la source isotopique (avant absorptiométrie monophotonique à l'iode 125 (SPA)) par un tube à rayons X a entraîné une amélioration significative des performances (SXA).

- **Absorptiométrie biphotonique isotopique** (DPA. Dual Photon Absorptiometry) **et à rayons X** (DXA: Dual X Ray Absorptiometry).

C'est incontestablement aujourd'hui la technique de référence validée par des centaines de travaux scientifiques. Ses performances sont remarquables et ses avantages multiples. Elle est basée sur l'étude de l'absorption différentielle de deux rayonnements par l'os et les tissus mous.

De par ce principe, c'est la seule technique permettant une mesure des 3 sites privilégiés de l'ostéoporose : rachis, fémur et radius.

Si, sur le plan épidémiologique, un seul site osseux paraît suffisant, sur le plan individuel, l'exploration doit comporter idéalement une mesure intéressant les trois sites précités.

Le remplacement en 1988 de la source isotopique (DPA) par un tube à rayons X (DXA) a contribué à une large diffusion de la technique en France.

- **La tomodensitométrie quantitative**
(QCT : Quantitative Computed Tomography)

Il est possible de faire des mesures de densité osseuse par scanner. Il s'agit de la seule méthode d'ostéodensitométrie donnant une véritable densité osseuse en mg/ml et des mesures séparées du comportement trabéculaire et cortical de la vertèbre.

Les doses d'irradiation administrées sont beaucoup plus importantes qu'avec les techniques précédentes, ce qui en limite par conséquent l'utilisation en pratique courante.

- **Les ultrasons**
(QUS: Quantitative Ultra Sound)

La mesure de l'atténuation et de la vitesse de propagation des ultrasons dans l'os, en corrélation avec la densité de l'os, pourrait également refléter les modifications de son architecture.

- **La radiographie numérisée**
(RA : Radiographic Absorptiometry)

Elle consiste à comparer la densité optique d'une radiographie obtenue dans des conditions standard à celle d'un fantôme en aluminium mesuré simultanément. Si l'on peut considérer qu'elle est validée par les mesures intéressant les petits os de la main (métacarpien, phalanges), il est par contre unanimement admis qu'elle est à proscrire dans son application à l'étude du squelette profond (vertèbre, fémur) car entachée de nombreuses erreurs.

Usage clinique de la densitométrie osseuse

Comment exprimer les données ?

La DMO d'un patient peut être exprimée de différentes façons. Les valeurs normales diminuant avec l'âge, il est pratique d'exprimer ces données en termes d'un Z-score.

Le Z-score représente la différence entre la valeur réelle et la moyenne théorique corrigée en fonction de l'âge : il s'exprime en fraction de l'écart type, permettant l'intégration de la variance de DMO parmi la population normale et la diminution de la DMO avec l'âge.

Les données peuvent être exprimées en T-score. Le T-score représente la différence entre la masse osseuse réelle et la moyenne théorique du pic de masse osseuse et il s'exprime en fraction de l'écart type.

Le score T est indépendant de l'âge.

Une valeur de la DMO peut aussi être comparée au seuil de fracture, lequel correspond en gros à la limite supérieure des valeurs trouvées chez des patients atteints d'ostéoporose présentant des fractures.

D'un point de vue pratique, la DMO à la ménopause peut être exprimée, soit par un Z-score, soit par un T-score, car la perte de tissu osseux en préménopause dans la population normale est plutôt limitée entre 5 et 10% selon le site anatomique.

Quand la mesure de la DMO est réalisée chez des femmes âgées, l'influence de l'âge est plus prononcée et les scores Z et T produisent des résultats assez différents, le T score semblant plus fiable que le Z-score.

Dans la définition de l'OMS, il est fait une distinction entre ostéopénie, ostéoporose et ostéoporose avérée.

Classification diagnostique de l'ostéoporose basée sur la densitométrie osseuse

| | | |
|--------------------|---|---|
| Normal | : | densité osseuse inférieure de moins de 1 écart-type à celle de l'adulte jeune. T score > -1 |
| Ostéopénie | : | densité osseuse comprise entre -1 et -2,5 écarts-types par rapport à l'adulte jeune. -1 < T score > -2,5 |
| Ostéoporose | : | densité osseuse inférieure à -2,5 écarts-types par rapport à l'adulte jeune. |
| Ostéoporose avérée | : | densité osseuse inférieure à -2,5 écarts types par rapport à l'âge adulte en présence d'une ou plusieurs fractures par fragilité. |

Chez quels patients mesurer la densité minérale osseuse ?

Aux Etats-Unis, la National Ostéoporosis Foundation a émis des recommandations sur l'usage clinique des mesures de la masse osseuse. Elle recommande principalement quatre indications pour ces mesures. D'autres indications viennent s'y ajouter mais elles doivent être confirmées par la recherche. Certes, la plus importante de ces indications concerne la postménopause.

Cette mesure est préconisée :

- chez les femmes en carence estrogénique pour diagnostiquer la perte de masse osseuse en vue d'entreprendre éventuellement des thérapies de substitution hormonale,
- chez les patientes avec anomalies vertébrales ou ostéopénie sur les radiographies, pour diagnostiquer l'ostéoporose, pour éventuellement demander d'autres examens et entreprendre un traitement,
- chez les patientes suivant un traitement de longue durée à base de glucocorticoïdes,
- chez les patientes atteintes d'hyperparathyroïdisme primaire asymptomatique.

Un dépistage général chez toutes les femmes ménopausées n'est pas recommandé, pour d'évidentes raisons financières, mais la mesure de la masse osseuse devrait se faire sur des bases individuelles, en particulier si la décision de prescrire ou non des estrogènes de substitution dépend de l'évaluation du risque d'ostéoporose.

L'ostéodensitométrie offre pour la première fois au clinicien la possibilité de faire un diagnostic précoce d'ostéoporose, à un stade anatomique d'ostéopénie non encore compliquée de fracture, avec pour conséquence une meilleure prise en charge (47).

En effet, l'utilité de la densitométrie osseuse apparaît dès qu'il faut décider d'un traitement ou de sa poursuite en raison d'un risque augmenté d'ostéoporose.

Cet examen constitue donc le seul moyen disponible actuellement pour définir le risque individuel d'ostéoporose et pour en apprécier l'évolution et l'efficacité des thérapeutiques proposées.

2.1.9. Médicaments de l'ostéoporose (28,49)

Les traitements préventifs ont pour objectif d'empêcher la diminution de la masse osseuse pour éviter le franchissement du seuil fracturaire.

Les traitements curatifs ont pour but de réduire l'apparition de nouveaux tassements vertébraux mais aussi de diminuer l'incidence des autres fractures ostéoporotiques (notamment la fracture du col fémoral).

Le THS : Traitement Hormonal Substitutif

A l'heure actuelle, le seul traitement réellement préventif de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif.

Les estrogènes sont actuellement reconnus comme étant une thérapeutique à la fois préventive et curative de l'ostéoporose. Non seulement, ils retardent la perte osseuse (en inhibant la résorption ostéoclastique), mais ils sont également susceptibles de prévenir le risque de survenue de fractures de la hanche et de tassements vertébraux.

Le THS est basé sur l'utilisation de 17β estradiol associé à un progestatif et doit être prescrit dans le respect de ses contre-indications : il impose une adaptation individuelle et un suivi des femmes traitées.

Le traitement de l'ostéoporose en dehors de l'estrogénothérapie fait appel à différentes classes thérapeutiques. Le mode d'action cellulaire principal permet de distinguer les agents bloquant la résorption osseuse tels que la calcitonine, les biphosphonates, les agonistes et les antagonistes des estrogènes et les agents stimulant la formation osseuse comme les sels de fluor et le strontium.

Les sels de fluor

Ils sont indiqués dans le traitement des ostéoporoses de l'adulte avec tassement vertébral. Le fluor augmente le nombre et la durée d'activité des ostéoblastes et accroît la masse osseuse de l'os trabéculaire chez les patients atteints d'ostéoporose vertébrale grave. Mais, la solidité de l'os est sans doute réduite par diminution de son élasticité et de son degré de minéralisation, ce qui impose l'association systématique avec du calcium pour éviter une ostéomalacie liée à un retard de la minéralisation de l'os ostéoïde. La durée actuelle préconisée pour le traitement est de deux ans.

La calcitonine

Du fait de ses propriétés antalgiques et de son action anti-ostéoclastique, avec freinage du remodelage osseux, la calcitonine est utilisée dans le traitement du syndrome fracturaire, au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent et douloureux.

Elle est prescrite en cure de cinq jours, toutes les trois semaines, pendant six à douze mois, en association systématique à un traitement continu par le phosphore.

MIACALCIC*
CALSYN* 50 UI

CALCITONINE GNR*
CIBACALCINE*

Les biphosphonates

Ce sont des analogues de synthèse du pyrophosphate minéral, un régulateur physiologique du métabolisme osseux qui inhibe *in vitro* la résorption et la minéralisation osseuse. En effet, les biphosphonates sont doués d'une puissante action d'inhibition de la résorption osseuse.

- L'étidronate DIDRONEL*

Indication : traitement curatif de l'ostéoporose vertébrale avec au moins un tassement vertébral, en administration cyclique (2 semaines par trimestre) en alternance avec la calcithérapie.

- L'alendronate FOSAMAX*

Indication : traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée, en cure continue, strictement à jeun avec un grand verre d'eau. Il y a un risque d'irritation oesophagique d'où il convient d'être vigilant dans la surveillance du traitement et de conseiller une consultation médicale à toute patiente qui se plaindrait de dysphagie ou de douleur rétrosternale pendant le traitement.

Le THS sera étudié plus précisément ultérieurement dans le cadre de l'estrogénothérapie de la ménopause.

2.2. Les conséquences cardiovasculaires

Longtemps sous-estimées dans le sexe féminin, les maladies cardiovasculaires représentent, dans les pays occidentaux, après 50 ans, la première cause de mortalité féminine (52,53).

La femme en période d'activité génitale semble "immunisée" contre les affections cardiovasculaires par rapport aux hommes d'âge équivalent. Cette protection relative diminue au-delà de la cinquantaine, après l'installation de la ménopause. Lorsque l'âge augmente, le risque de maladie cardiovasculaire s'accroît plus vite chez la femme que chez l'homme, rejoignant la courbe masculine vers 75 ans (50, 52).

On sait aussi que le risque cardiovasculaire est nettement plus élevé et augmente plus rapidement en cas de ménopause précoce (que celle-ci soit naturelle ou chirurgicale, cette dernière augmentant encore le risque). En effet, l'étude prospective européenne la plus récente, ayant inclus 12 115 femmes, a formellement démontré que le risque de décès d'origine cardiovasculaire est d'autant plus important que la ménopause survient précocément, qu'elle soit naturelle ou chirurgicale (53).

C'est la perte de l'effet protecteur vasculaire des sécrétions ovariennes, et plus particulièrement des estrogènes, après la cinquantaine, qui explique ces résultats. En effet, les nombreuses études rétrospectives, cas-témoins, de cohorte ainsi que trois grandes études épidémiologiques prospectives ont établi que la ménopause favorise l'incidence des maladies cardiovasculaires dues à l'athérosclérose.

En ce qui concerne ce risque cardiovasculaire global, l'étude de Framingham, s'intéressant à l'incidence des cardiopathies ischémiques (infarctus, angor), des morts subites d'origine coronarienne présumée et accidents vasculaires cérébraux dans le suivi d'une cohorte de 2 873 femmes, a montré que la ménopause est associée à un risque relatif multiplié par deux chez les femmes ménopausées par rapport à celles du même âge qui ne le sont pas.

Cette même étude de Framingham a montré que le risque spécifiquement coronarien (angor et infarctus mortel ou non) est 2,7 fois plus important chez la femme ménopausée dans la tranche d'âge 45-54 ans.

D'autres études, moins connues, tendent également à montrer un lien entre ménopause et augmentation du risque cardiovasculaire sans que l'on sache bien quelle part de cette augmentation attribuer à l'interruption d'une éventuelle action bénéfique directe des estrogènes sur la paroi artérielle ou à leur impact sur d'autres facteurs de risque d'athérosclérose (52).

En effet, la ménopause semble capable de favoriser l'incidence des maladies dues à l'athérosclérose par deux mécanismes :

- l'un est direct, lié à la perte de l'action favorable des estrogènes naturels sur le système vasculaire,
- l'autre est indirect, lié à l'exaltation du rôle joué par d'autres facteurs du risque athérogène.

2.2.1. Effets de la ménopause sur le système vasculaire

Perte de l'effet protecteur des estrogènes sur la paroi artérielle

Les estrogènes naturels possèdent une double action directe bénéfique sur la paroi artérielle : trophique et dynamique. La paroi vasculaire apparaît ainsi un véritable organe cible des estrogènes.

Les estrogènes diminuent notamment l'accumulation des lipides et leur oxydation au niveau de la paroi vasculaire. Ils modifient également la réactivité vasculaire, diminuant l'effet des substances vasoconstrictrices et favorisant la génération de substances vasodilatatrices. Ils favorisent en particulier la relaxation endothélio-dépendante, notamment au niveau des coronaires (53).

L'ensemble des effets trophiques et hémodynamiques semble dû à une augmentation de la concentration vasculaire en NO (monoxyde d'azote) sous l'effet des estrogènes. Le NO est un puissant vasodilatateur diminuant l'accumulation et l'oxydation des lipides au niveau de la paroi vasculaire (53).

A côté de ce mécanisme endothélio-dépendant, il existe un mécanisme non endothélio-dépendant (51,53). En effet, Jiang et Stice ont démontré l'existence d'un effet anticalcique (50,51) sur des préparations artérielles de coronaires de lapins et de rats dépourvus d'endothélium. Les estrogènes inhibent l'entrée de calcium dans la cellule.

Par ailleurs, ils ont pu constater que l'effet vasoconstricteur de l'endothéline pouvait être antagonisé par les estrogènes. Ainsi, les estrogènes naturels augmentent le flux vasculaire et diminuent la résistance (50,51).

2.2.2. Effets de la ménopause sur les facteurs de risque d'athérosclérose

La carence estrogénique de la ménopause agit sur un certain nombre de facteurs de risque classiques, mais il faut comparer l'évolution de ceux-ci chez les femmes ménopausées ou non.

Effets sur les lipides plasmatiques

La ménopause s'accompagne d'une augmentation significative du cholestérol total et du cholestérol LDL particulièrement des LDL de petite taille, considérées comme très athérogènes. Elle est associée à une diminution légère du HDL-cholestérol et à une augmentation des triglycérides (52,53).

Ces perturbations vont dans le sens d'une athérogénèse accrue.

Effets sur les facteurs de coagulation

On ne connaît pas précisément l'impact des modifications des facteurs de coagulation décrites après la ménopause : augmentation du facteur VII et du fibrinogène, théoriquement associée à une élévation du risque cardiovasculaire. Bien que ces anomalies s'associent à une élévation du risque cardiovasculaire, la ménopause naturelle ne semble pas induire d'anomalies de l'hémostase susceptibles d'entraîner à elles seules le développement d'une thrombose.

Effets sur la pression artérielle et le poids

Bien que la pression artérielle et la masse corporelle augmente avec l'âge chez les femmes, la ménopause ne semble pas jouer un rôle significatif. Aussi, aucune donnée convaincante ne permet-elle d'affirmer que la ménopause induit elle-même une dysrégulation de la pression artérielle ni même du métabolisme hydro-carboné (52,53).

Les estrogènes endogènes permettent une meilleure tolérance au glucose. Cette tolérance glucidique se dégrade un peu mais la part revenant à l'âge ou à la carence estrogénique est difficile à distinguer. Aussi, ne peut-on pas dire que la ménopause est elle-même responsable du diabète. Cependant, certains facteurs de risque de diabète se manifestent plus volontiers à la ménopause comme les antécédents familiaux de diabète, l'excès de poids notamment.

Remarque : L'importance du facteur de risque tabac chez la femme ménopausée mérite citation car on lui attribue un rôle fortement athérogène. En outre, les femmes fumeuses sont ménopausées plus tôt que les non fumeuses, ce qui entraîne un surcroît de risques.

Alors que l'appréciation des effets de la ménopause sur les facteurs de risque de l'athérosclérose reposait essentiellement sur des études transversales, l'étude prospective, longitudinale, de Framingham est venue confirmer le rôle essentiel des modifications du profil lipidique associé à la ménopause.

L'élévation significative du cholestérol LDL semble donc jouer un rôle essentiel dans les effets vasculaires indirects liés à la carence estrogénique.

2.3. Les cancers en postménopause

L'incidence de certains cancers génitaux augmente après la ménopause : c'est particulièrement le cas pour l'endomètre et le sein.

2.3.1. Au niveau des ovaires

Certaines études montreraient une augmentation du risque de cancer de l'ovaire en post-ménopause, mais la part revenant à l'âge et celle revenant à la carence hormonale ne sont pas établies.

2.3.2. Au niveau du col utérin

Le rôle éventuel de l'âge ou de la ménopause n'a pas été démontré. Il est donc indispensable de poursuivre les frottis cervico-vaginaux après la ménopause.

2.3.3. Au niveau de l'endomètre

Le cancer endométrial est rare chez les femmes au-dessous de 40 ans. La fréquence augmente rapidement avec l'âge, avec un pic chez les femmes âgées de 65 à 74 ans.

En Europe, 90% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Les cancers asymptomatiques, c'est-à-dire sans signe d'expression clinique comme les métrorragies, ont une fréquence de 1,3 à 1,7% en dépistage de masse après la ménopause (54).

Plusieurs facteurs accroissent ce risque comme une ménopause tardive (déséquilibre entre estrogènes et progestérone : excès relatif d'estrogènes), une obésité, l'âge. On sait actuellement que le traitement hormonal substitutif de la ménopause associant estrogènes et progestatifs réduit ce risque de cancer, ce qui ne dispense pas cependant d'un dépistage.

2.3.4. Au niveau du sein (55)

Là encore, il existe plusieurs facteurs de risques : l'hérédité, l'obésité, les affections bénignes de la glande mammaire, la puberté précoce et la ménopause tardive. En effet, on note une augmentation de la fréquence du cancer du sein quand la ménopause est tardive. Ce phénomène s'explique par un déficit prolongé en progestérone responsable d'un climat estrogénique dominant. Les estrogènes, en stimulant la multiplication cellulaire, augmentent la possibilité d'erreur au moment de la division et donc le risque carcinogène. L'âge de la ménopause est donc important pour diminuer le risque de cancer du sein. Il a été montré, avec une constance remarquable, que plus la ménopause est hâtive, plus le risque de cancer du sein est faible. De la même façon, la ménopause artificielle, surtout lorsqu'elle est provoquée à un âge relativement faible et à condition que la fonction ovarienne soit interrompue, réduit aussi le risque de cancer du sein.

V. LE THS, TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Introduction

Nous avons vu précédemment l'ensemble des conséquences de la carence hormonale liées à la ménopause. L'amélioration du niveau de vie et la qualité des soins a, au cours des dernières décennies, considérablement augmenté l'espérance de vie qui est maintenant de plus de 80 ans pour les femmes. Aussi, l'état de carence hormonale, en l'absence de traitement, dure près de quarante ans, c'est-à-dire presque aussi longtemps que la période d'activité ovarienne. Seulement 10 à 12 % des femmes sont actuellement traitées et ceci pour diverses raisons : niveau socio-économique ou culturel, facteurs familiaux... Or, maintenant, tout le monde reconnaît l'intérêt du traitement hormonal substitutif.

1. Généralités

Le traitement est orienté sur plusieurs axes :

- amélioration de la qualité de vie : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, signes urogénitaux. La qualité de vie à la ménopause se détériore. Le travail de Wiklund et al., publié en 1992 (59), comparant 59 femmes ménopausées avant et après traitement à 200 femmes normalement réglées, est exemplaire à cet égard. On constate une détérioration chez les femmes ménopausées non traitées et un retour sensiblement identique à l'état des femmes réglées après hormonothérapie substitutive.

A long terme, la qualité de vie est également fonction de l'effet de la ménopause et de son traitement sur les principaux organes cibles des estrogènes : peau, muqueuses, voies urinaires, système cardiovasculaire, os, cerveau.

- prévention de la déperdition de la masse osseuse dans l'ostéoporose post-ménopausique,

- rétablissement d'une protection sur le plan cardiovasculaire et prévention des maladies cardiovasculaires,

- prévention de la maladie d'Alzheimer.

1.1. Comment traiter ?

1.1.1. Le THS

Le THS associe généralement un estrogène et un progestatif et permet de pallier la carence hormonale observée à la ménopause. Il doit être personnalisé. Le médecin dispose maintenant de médicaments lui permettant d'adapter le traitement à chaque femme selon :

- ses désirs (avec ou sans règles - voie orale ou cutanée),
- son état général, ses antécédents (à risque ou non).

1.1.2. Les autres traitements (60,61)

Ce sont des traitements symptomatiques. Ils visent à corriger :

- les bouffées de chaleur

Leurs contre-indications rares et leur tolérance habituellement très bonne autorisent à les prescrire facilement, même si leur efficacité est inconstante et variable. Ils peuvent toujours être associés à l'hormonothérapie substitutive pour venir à bout des bouffées de chaleur récalcitrantes, sans recourir à une augmentation de la posologie des estrogènes générateurs d'effets secondaires de surdosage ou encore pour éviter leur réapparition pendant la fenêtre thérapeutique.

Les produits les plus prescrits sont :

- AGREAL* (véralipride) :
1 comprimé par jour, 20 jours par mois,
- ABUFENE *(bêta-alanine) à action vasculaire,
1 à 3 comprimés par jour, en continu .

- les troubles psychiques : anxiolytiques par exemple.

- l'atrophie vulvo-vaginale

Traitements hormonaux à usage local :

- | | | |
|---|---|-----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - COLPOTROPHINE* (ovule ou crème) - TROPHIGIL* (ovule) - TROPHICREME. | } | 20 jours / mois |
|---|---|-----------------|

Ils peuvent être associés à un lubrifiant tels que TAIDO ou SENSILUBE.

- l'ostéoporose : fluor, calcium, vitamine D, calcitonine, biphosphonates, exercice physique.

1.2. Qui traiter ? (60)

Comme la contraception, l'hormonothérapie substitutive ne constitue pas une obligation, mais un choix et une opportunité offerte aux femmes qui le souhaitent ou qui en ont besoin. Cela dit, en l'absence de contre-indications, les femmes qui devraient bénéficier de façon préférentielle d'un traitement substitutif sont :

- les femmes gênées par les troubles climatériques, en particulier vasomoteurs. La gêne peut être physique, fonctionnelle, psychologique et entraîner un retentissement conjugal, familial voire socio-professionnel,

- les femmes ayant eu une ménopause précoce naturelle (il existe des familles à ménopause précoce) ou artificielle (chirurgicale le plus souvent, par irradiation ou chimiothérapie),

- les femmes présentant un risque élevé d'ostéoporose, les progrès de l'imagerie médicale et de l'ostéodensitométrie ou DXA permettant de mieux les cerner,

- les femmes informées réclamant spontanément un traitement hormonal substitutif à visée préventive pour protéger leur qualité de vie, leur sexualité, leur peau, leur squelette, leur appareil cardiovasculaire.

Mais, pour suivre correctement le traitement, la femme doit être informée, volontaire, motivée, disciplinée. Une information claire est indispensable pour sécuriser la femme souvent inquiète face à la prescription hormonale. Parfois, il est préférable de laisser un peu de temps à la patiente pour que sa réflexion et sa décision mûrissent.

1.3. Quand traiter ?

Quand commencer et quand arrêter le traitement de la ménopause? A partir de quand traiter ? Combien de temps traiter ? Autant de questions que les femmes sont en droit de se poser.

A partir de quand traiter ?

Afin de recueillir l'ensemble des bénéfices du THS, il est souhaitable de traiter dès la **ménopause confirmée**, sans hiatus hormonal et le plus longtemps possible (60). La difficulté vient du diagnostic de ménopause confirmée qui est moins aisé qu'il n'y paraît. En effet, entre la période de cycles réguliers et l'état de ménopause confirmée, existe une période pouvant durer plusieurs années, d'irrégularités menstruelles, d'anarchie hormonale dite péri-ménopause ou encore période climatérique.

Pour faire le diagnostic de ménopause confirmée, le praticien ne doit attribuer qu'une importance relative à un premier retard de règles ou aux premières bouffées de chaleur (qui précèdent le plus souvent la ménopause confirmée) ou encore aux dosages hormonaux "dits de ménopause", qui sont très fluctuants à cette période et peuvent en fait précéder la ménopause clinique de plusieurs années.

Les dosages ne sont donc pas indispensables au diagnostic de la ménopause et, pis ils peuvent même parfois "égarer" le praticien.

Le diagnostic de ménopause confirmée et la décision du moment de l'instauration du THS repose essentiellement sur la clinique :

- s'il existe une aménorrhée supérieure à une année chez une femme de plus de 45 ans, le THS peut être instauré d'emblée,

- si les dernières règles remontent à moins d'une année, attendre au moins 3 mois d'absence de règles malgré l'administration cyclique d'un progestatif et tenir compte du contexte clinique : importance et ancienneté de la spianoménorrhée, existence de troubles vasomoteurs et/ou de signes de carence estrogénique gênants.

La durée d'administration du progestatif habituellement préconisé est de 10 jours. En péri-ménopause, en cas de troubles vasomoteurs, on gagnera à allonger la séquence progestative (15, 20 jours par mois ou encore 3 semaines sur 4) car cela permet de juguler les bouffées de chaleur (60).

Attention, prescrit trop tôt, avant la ménopause confirmée, le THS risque d'entraîner des signes de surdosage estrogénique du fait des sécrétions estrogéniques endogènes, résiduelles et anarchiques (60,62).

Plusieurs années après la ménopause, le THS peut toujours être prescrit. Il est efficace notamment en matière de troubles climatériques persistants et de prévention osseuse. Aussi dit-on qu'il n'est jamais trop tard pour instaurer un THS et en recueillir les bénéfices.

Un article récent de 1998 a permis de répondre à nos interrogations : est-ce que le THS de la ménopause doit-être institué après 70 ans ? Il permet d'affirmer que seuls les essais thérapeutiques randomisés sont capables d'apporter la preuve indiscutable de l'effet thérapeutique du THS après 70 ans.

A ce jour, l'effet anti-ostéoporotique est mieux documenté que son efficacité dans la prévention des maladies cardiovasculaires, pour lesquels les résultats des grands essais thérapeutiques américains ne seront connus que dans dix ans. Si on commence le traitement à 70 ans, on ne sait à peu près rien d'une éventuelle augmentation du risque de cancer du sein (63).

Combien de temps traiter ?

Le plus longtemps possible. Pourquoi ?

Si l'on se place d'un point de vue qualité de vie, il convient de traiter tant que persistent les troubles ou qu'une activité sexuelle est envisagée.

D'un point de vue préventif, il est souhaitable de traiter le plus longtemps possible.

Si l'on considère le risque cardiovasculaire coronarien, plus on avance en âge, plus l'indication du THS devient pertinente. Il en va de même des fonctions cérébrales.

Pour conserver le bénéfice osseux du THS, on estime qu'il faut traiter au moins 7 à 10 années. En cas de risque ostéoporotique particulier ou de ménopause précoce, il est souhaitable de traiter encore plus longtemps.

Il n'y a pas de limite de durée pour un traitement substitutif. Le seul inconvénient serait le risque de cancer du sein, mais les bénéfices sont supérieurs aux inconvénients, surtout lorsque la femme a des facteurs de risque vasculaires ou osseux, et à condition qu'elle soit bien surveillée d'un point de vue mammaire. Tout dépend des particularités de la patiente et, en pratique, seule une catégorie bien définie de patientes volontaires, de niveau d'éducation élevé, désirant se maintenir dans un état d'activité intellectuelle et physique, continuera longtemps un pareil traitement. Néanmoins, la démonstration récente d'un effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer, s'il se confirmait dans les prochaines études, poussera sans doute davantage de femmes à prolonger ce traitement et à dépasser plus souvent qu'auparavant l'âge de 80 ans (64).

L'opinion du médecin jouera aussi un rôle certain dans la poursuite du THS.

1.4. Bilan de départ - surveillance

La première consultation

La première consultation requiert du temps, car c'est lors de celle-ci que doit s'instaurer une bonne relation médecin-patient basée sur la confiance et le dialogue, lesquels sont indispensables pour une bonne observance ultérieure. Le bilan de départ sert de référence pour la surveillance ultérieure et joue un rôle de dépistage à un âge où la pathologie bénigne et maligne, gynécologique et mammaire, devient plus fréquente et sert à la recherche d'éventuelles contre-indications.

Bilan initial

- Interrogatoire

Il recherche des antécédents familiaux et personnels de maladies cardiovasculaires, dyslipidémies, diabète, ostéoporose, troubles neuropsychiques, pathologies gynécologiques et mammaires.

Il relève les antécédents obstétricaux, les traitements hormonaux déjà suivis avec leur tolérance, leur efficacité et éventuellement les causes de leur abandon, comme la contraception orale ou les progestatifs, les examens complémentaires récemment réalisés (mammographies, frottis...).

Il précise le mode de vie : exercice physique, habitudes alimentaires, tabagisme, activité sexuelle.

Il note les traitements suivis au long cours : antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, veinotoniques, anti-hypertenseurs, anti-inflammatoires.

Il recense et évalue l'intensité des symptômes : troubles vasomoteurs (nombre de bouffées de chaleur par jour et par nuit associées ou non à des sueurs ou des troubles du sommeil), altérations de l'humeur, sécheresse vaginale et cutanée, difficultés sexuelles, troubles de la continence urinaire, douleurs ostéo-articulaires...

Il essaie d'apprécier l'opinion et les désirs de la patiente vis-à-vis du THS et de ses modalités : préférence d'un protocole avec ou sans règles, préférence d'une voie d'administration.

- Examen clinique général

Il note en particulier le poids avec l'importance et la répartition d'une éventuelle surcharge, la taille, la tension artérielle et l'état veineux.

- Examen gynécologique et mammaire

Il apprécie la trophicité vaginale, la taille de l'utérus, l'existence éventuelle d'un prolapsus ou d'une mastose.

- Examens complémentaires :

- un bilan glucido-lipidique,
- une mammographie,
- des frottis de dépistage,
- une ostéodensitométrie rachidienne et fémorale,

par absorptiométrie aux rayons X biénergétiques DXA afin d'évaluer le capital osseux. L'absorptiométrie biphotonique ne devrait pas être réalisée en routine. Elle devrait être réservée à des circonstances particulières : patiente présentant un(des) facteur(s) de risque important(s) d'ostéoporose, mais réticente à la mise en route du traitement comme argument objectif en faveur de ce traitement particulièrement indiqué dans ce cas, en cas de contre-indications

relatives au THS, comme aide à l'évaluation du rapport bénéfice / risque à attendre du traitement (66).

- des dosages hormonaux (estradiol et FSH) en sachant qu'ils sont très fluctuants en péri-ménopause et que la FSH peut s'élever plusieurs années avant la ménopause confirmée.

Surveillance

La surveillance d'une femme sous THS est, en fait, semblable à celle à laquelle devrait se soumettre toute femme ménopausée, traitée ou non.

Surveillance d'un THS

| | départ | 3 mois | 6 mois | 12 mois | 18 mois | 24 mois |
|---------------------------|--------|--|--------|---------|---------|---------|
| Examen clinique | + | + | + | + | + | + |
| Examens biologiques | + | se référer aux RMO | | | | |
| Frottis cervicaux | + | se référer aux RMO | | | | |
| Prélèvements endométriaux | + | | + | | | |
| Mammographie | + | se référer aux RMO en fonction des facteurs de risque, de la clinique et de la mammographie de départ. | | | | |
| Densitométrie osseuse | + | | | | | |
| Dosages hormonaux | + | | | | | |

NB : selon les cas individuels, la fréquence des examens peut être plus rapprochée que celle préconisée par les RMO (60).

2. L'hormonothérapie substitutive

L'hormonothérapie substitutive ou THS associe en général deux types d'hormones :

- les estrogènes qui peuvent être utilisés par voie orale ou cutanée,
- les progestatifs administrés par voie orale

2.1. L'estrogénothérapie substitutive

Les effets des estrogènes ont été étudiés précédemment, mais rappelons leurs bénéfices à court terme par leur action sur le climatère et donc l'amélioration de la qualité de vie en découlant, leurs bénéfices à long terme par diminution du risque d'ostéoporose postménopausique et leur intérêt dans les pathologies cardiovasculaires et dans la maladie d'Alzheimer.

2.1.1. Estrogènes retenus dans la ménopause

Seuls sont utilisés dans cette indication, les estrogènes naturels, 17 β estradiol et les estrogènes semi-naturels . Ce sont :

- les estrogènes conjugués équins : extraits de l'urine de jument gravide,
- le valériate d'estradiol,
- l'estriol, encore utilisé, mais pour des formes locales.

Les estrogènes semi-naturels sont différents des estrogènes circulants mais sont métabolisés en estrogènes naturels. Le 17 β estradiol a une structure équivalente à celle des molécules sécrétées par l'ovaire. Ils ont les mêmes propriétés physiologiques.

Remarque : L'éthinyl-estradiol, estrogène de synthèse, est rarement utilisé en raison de modifications des facteurs de la coagulation. Ce type de produit peut être utilisé en pathologie ovarioprive chez la femme jeune et les risques vasculaires et métaboliques le font déconseiller après 40 ans. Il ne devrait donc pas être utilisé chez la femme ménopausée. Au total, s'il existe des éléments irréfutables pour contre-indiquer l'éthinyl-estradiol, les arguments pour choisir entre le 17 β estradiol, son ester et les dérivés équins sont par contre peu nombreux (18).

2.1.2. Voies d'administration

Deux voies sont actuellement utilisées : orale et cutanée. Elles font l'objet de nombreuses controverses, chacune ayant ses propres caractéristiques. Leur prescription dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels :

- les antécédents de la femme,
- les avantages et les inconvénients de chacune des voies,
- les préférences de la femme.

2.1.2.1. Voie orale

Caractéristiques

Après administration per os, ils peuvent entraîner comme les estrogènes de synthèse, mais à un moindre degré, des risques métaboliques et thrombo-emboliques par stimulation de la synthèse lors du premier passage hépatique de protéines synthétisées par le foie : angiotensine, VLDL, triglycérides, altération des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité.

En raison de ces effets hépatiques et des bénéfices d'une estrogénothérapie substitutive, ne serait-ce qu'au niveau des maladies coronariennes, il convient de prendre en compte les risques métaboliques et thrombo-emboliques éventuels et d'éviter la voie orale chez les femmes présentant des facteurs de risque métabolique ou vasculaire (66).

Avantages

Ils permettent souvent une meilleure observance, notamment chez les femmes ayant reçu des contraceptifs oraux donc habituées à ce type de traitement quotidien. De plus, ils sont depuis longtemps indiqués dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique.

Inconvénients

Ils sont représentés par l'effet de premier passage hépatique et ses conséquences dont un risque éventuel d'effets métaboliques et par l'administration de doses plus élevées qu'avec la voie cutanée.

2.1.2.2. Voie cutanée

Caractéristiques

L'administration extra-digestive, per ou transdermique (66), permet d'éviter le métabolisme intense des stéroïdes lorsqu'ils traversent le foie. Le 17 β estradiol, estrogène naturel, est encore utilisé pour la voie cutanée. Les estrogènes traversent la peau et sont stockés dans le derme riche en tissu adipeux (les estrogènes sont lipophiles). De là, ils passent dans les vaisseaux sanguins contenus dans les couches profondes de la peau. Cette voie n'évite pas le foie, mais évite l'effet du premier passage hépatique.

Il existe deux modalités d'application :

- le timbre ou patch, laissé en place pendant 3 à 4 jours. Il est appliqué sur une peau sèche, sur la partie inférieure du corps, jamais sur les seins, jamais deux fois de suite au même endroit.

Remarque : En 1998, deux spécialités sous forme de patch hebdomadaire ont été mises sur le marché.

- le gel, appliqué chaque jour, sur une large surface : avant-bras, cuisse, jamais sur les seins, trois semaines sur quatre.

Il existe deux types de patches :

- les systèmes à réservoir sont les plus anciens. Ils comprennent une enveloppe externe, un réservoir de substance active, une membrane auto-régulatrice destinée à régler le débit médicamenteux et un film adhésif.

- les systèmes matriciels, plus récents, ne comportent qu'une enveloppe externe et une matrice adhésive imprégnée de principe actif. Ils sont donc plus minces et plus souples.

Avantages

La voie extra-digestive permet surtout d'éviter les inconvénients métaboliques du premier passage hépatique. Il n'y a pas de contre-indication métabolique ou vasculaire à une estrogénothérapie substitutive par cette voie (66).

Le patch est une forme galénique moderne et le gel représente un cosmétique apprécié par les femmes.

La voie cutanée permet d'administrer des doses plus faibles que la voie orale. Le patch présente certains avantages sur le gel : les doses administrées sont plus faibles, les dosages plus précis, la quantité de gel appliquée pouvant varier d'une femme à l'autre.

Inconvénients

L'observance est moins bonne. Certains reprochent un risque d'imprécision, d'irrégularité de résorption donc des effets et une posologie difficile à adapter (pour les gels). D'autres inconvénients sont possibles :

- gêne esthétique,
- dégradation du principe actif en cas d'exposition au soleil,
- risque de décollement du patch.

En conclusion, les deux voies d'administration des estrogènes, orale et cutanée, ont leurs caractéristiques propres. Il semble qu'actuellement, en termes d'efficacité et de tolérance, elles soient équivalentes. Leur choix dépendra donc de différents facteurs.

2.1.3. Posologies

Les posologies quotidiennes, moyennes, recommandées dépendent de la voie :

- voie cutanée : • patch 50 μ g par jour, soit 0,05 mg par jour,
 - gel 1,5 mg par jour.
- voie orale : 1 à 2 mg par jour.

La surveillance du traitement permettra de modifier la posologie si elle s'avère inadaptée.

Intérêt et place des posologies estrogéniques modérées dans le traitement hormonal substitutif

Compte tenu des multiples tableaux cliniques et des variabilités personnelles de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance des traitements substitutifs, le praticien est souvent conduit à ajuster la posologie estrogénique. Cela est désormais possible avec les différentes voies d'administration orale, trans et percutanée. Comme cela est préconisé dans les autorisations de mise sur le marché, cet ajustement se base sur la clinique.

Tension douloureuse des seins, gonflement abdomino-pelvien, anxiété, nervosité et agressivité sont considérés comme des effets de surdosage estrogénique et doivent conduire à une réduction de la posologie.

Des troubles persistants, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, asthénie ou bien encore tendance dépressive engagent à augmenter la posologie estrogénique.

D'un point de vue clinique, il est souhaitable que le traitement d'entretien se fasse avec la plus faible posologie efficace. D'après les données de la littérature, les posologies estrogéniques modérées, en particulier le 17 β estradiol par voie orale à la dose de 1mg par jour, suffisent dans, au moins, la moitié des cas à supprimer les troubles vasomoteurs climériques, surtout chez les femmes présentant une symptomatologie modérée. Chez ces patientes, pourquoi augmenter la posologie estrogénique et s'exposer à des effets indésirables de surdosage, surtout quand une ostéodensitométrie vient témoigner de l'absence d'un risque ostéoporotique augmenté ?

Un THS doit être bien toléré et il est illusoire d'espérer une observance de longue durée sans une très bonne tolérance clinique. D'après différentes études, la fréquence des effets indésirables des traitements substitutifs varie de 5 à 35 %. A part les métrorragies, ces effets secondaires sont habituellement en rapport avec la composante estrogénique du THS et dose-dépendants, ce qui incite ainsi à l'emploi de la plus faible posologie efficace. Cette régulation clinique s'opère déjà en pratique car une femme sur trois traitée par patch, en France, utilise celui délivrant 0,025 mg par jour.

Du point de vue des patientes, la survenue régulière ou la reprise des saignements de privation constituent le principal frein à la poursuite ou à l'instauration du THS, surtout lorsqu'on est à distance de la ménopause (68). D'ailleurs dans les études "coût-utilité" anglo-saxonnes, ces saignements réguliers sont évalués comme un facteur qui pénalise la qualité de vie. Or, les protocoles estroprogestatifs combinés, continus, entraînent fréquemment des métrorragies perthérapeutiques conduisant souvent à leur abandon. L'utilisation d'une posologie modérée pourrait permettre d'obtenir plus facilement l'aménorrhée recherchée (67).

Donc, souvent, sont employées avec intérêt des posologies estrogéniques modérées, comme la moitié des posologies habituellement préconisées, dans les cas suivants (60, 67) :

- intolérance à la posologie habituellement préconisée,
- instauration du THS, pour juger de sa tolérance et de son efficacité,
- THS tardif à distance de la ménopause,
- patiente présentant peu ou pas de troubles climatiques,
- quand le THS à posologie estrogénique modérée est efficace sur les troubles climatiques chez une patiente ne présentant pas un risque osseux particulier : bon capital osseux à la densitométrie osseuse et maintien de celui-ci avec la posologie estrogénique modérée,
- certains terrains particuliers : fibrome, endométriose, mastopathie bénigne.

2.1.4. Médicaments

| Spécialité | Présentation | Posologie |
|------------------------------|--|--|
| <i>comprimés</i> | | |
| PREMARIN* NR | cp à 0,625mg et 1,25mg extraits d'urine de jument gravide | 1 à 2 cp / jour pendant 3 semaines |
| PROGYNOVA* NR | cp à 1 ou 2mg de valérate d'estradiol | 1cp / jour, 20 jours / mois |
| OROMONE* | cp à 2mg de 17 β estradiol | 1cp / jour pendant 25 jours / mois |
| ESTROFEM* sans estriol NR | cp à 2mg de 17 β estradiol | 1 cp / jour pendant 25 jours / mois |
| PROVAMES* | cp à 2mg de 17 β estradiol | 1 cp / jour pendant 25 jours / mois |
| ESTREVA* | cp à 1,5 mg d'estradiol hémihydraté | 1 cp / jour de préférence 21 à 28 jours / cycle |

| <i>patches</i> | | |
|----------------|---|--|
| ESTRADEMTTS* | patches à réservoir à 25 µg, 50 µg ou 100 µg de 17β estradiol / jour | 2 patches / semaine pendant 3 ou 4 semaines |
| MENOREST* | patches matriciels à 37,5 µg 50 µg, 75 µg, 100 µg de 17β estradiol / jour | 2 patches / semaine pendant 3 ou 4 semaines |
| OESCLIM* | patches matriciels à 25 µg 37,5 µg, 50 µg ou 100 µg de 17 β estradiol / jour | 2 patches / semaine pendant 24 à 28 jours /mois |
| SYSTEM* NR | patches matriciels à 50µg de 17β estradiol / jour | 2 patches / semaine pendant 3 à 4 semaines |
| CLIMARA* | patches matriciels à 50µg de 17β estradiol hémihydraté / jour | 1 patch / semaine |
| FEMSEPT* | patches matriciels à 50µg -75µg -100 µg d'estradiol hémihydraté | 1 patch / semaine |
| <i>gels</i> | | |
| OESTRODOSE* | 1dose = 2 pressions = 1,5 mg de 17β estradiol gel pour applications percutanées | 1 dose / jour pendant 21 à 25 jours par mois |
| OESTROGEL* | 1 mesure = 1,5mg de 17β estradiol gel pour applications percutanées | 1 mesure / jour pendant 21 à 25 jours/mois |
| ESTREVA* | 1 dose = 3 pressions = 1,5mg d'estradiol gel pour applications percutanées | 1 dose / jour pendant 24 à 28 jours |

NR : médicament non remboursé par la sécurité sociale.

ESTROGENES17 bêta-estradiol par voie cutanée

| | |
|----------------|-------|
| ESTREVA* | gel |
| OESTRODOSE* | gel |
| OESTROGEL* | gel |
| ESTRADERM* TTS | patch |
| MENOREST* | patch |
| OESCLIM* | patch |
| SYSTEM* | patch |
| DERMESTRIL* | patch |

estradiol hémihydraté par voie cutanée

| | |
|----------|-------|
| CLIMARA* | patch |
| FEMSEPT* | patch |

17 bêta-estradiol par voie orale

| | |
|------------|----------------------|
| ESTROFEM* | |
| OROMONE* | |
| PROVAMES* | |
| PROGYNOVA* | valérate d'estradiol |

Estradiol hémihydraté par voie orale

ESTREVA*

Estrogènes conjugués équins par voie orale

PREMARIN*

Associations estroprogestatives fixes (voie orale)

| | |
|-------------|--------------------------|
| CLIMENE* | séquentielle discontinue |
| DIVINA* | séquentielle discontinue |
| TRISEQUENS* | séquentielle continue |
| KLIOGEST* | combinée continue |
| CLIMASTON* | séquentielle continue |

Estrogènes locaux

| | |
|----------------|-------------------|
| COLPOTROPHINE* | promestriène |
| TROPHICREME* | estriol |
| PHYSIOGINE* | estriol (61, 69). |

2.1.5. Traitements estrogéniques locaux

En cas de sécheresse vaginale et/ou de dyspareunies persistantes sous THS, deux situations sont à distinguer :

- soit il existe une sécheresse vaginale vraie, permanente et objectivée à l'examen gynécologique : dans ce cas, on ajoute au THS un traitement estrogénique local qui peut associer, au mieux, une crème pour l'orifice vaginal et des ovules pour la cavité vaginale. Le traitement d'attaque, si nécessaire, durera de dix à vingt jours, puis le traitement d'entretien sera prescrit deux ou trois jours par semaine en fonction de l'état local.

- Les produits :
- COLPOTROPHINE *, crème et ovules,
 - PHYSIOGYNE *, crème et ovules,
 - TROPHICREME*,
 - TROPHIGIL*.

A côté de ce traitement de fond, l'utilisation d'un lubrifiant tel TRY, SENSILUBE ou TAIDO lors des relations sexuelles peut constituer un précieux appoint.

- soit le vagin est trophique à l'examen gynécologique et il s'agit plutôt d'un défaut de lubrification pendant les relations sexuelles. Il faut donc rechercher une cause psychologique sous-jacente. L'emploi d'un lubrifiant lors des relations sexuelles peut être utile; on peut essayer d'améliorer l'imprégnation estrogénique vaginale par un traitement local comme dans le cas précédent, mais le résultat est alors très aléatoire (60).

2.2. Les progestatifs

2.2.1. Généralités

Un bref rappel de physiologie est utile : les estrogènes provoquent une prolifération de l'endomètre, les progestatifs ont une action antiproliférative (effet anti-estrogène). Lorsque cesse la sécrétion de progestérone, l'endomètre desquame, ce sont les règles. Les progestatifs sont prescrits dans le but d'éviter l'imprégnation estrogénique des organes estrogéno-dépendants, notamment l'endomètre. En effet, l'administration d'estrogènes est responsable d'une prolifération de l'endomètre qui peut aboutir à une hyperplasie. Celle-ci peut dégénérer et évoluer vers un cancer de l'endomètre. Lorsque l'administration du progestatif est interrompue, il se produit une hémorragie dite "hémorragie de privation".

Les effets anti-estrogènes des progestatifs dépendent de la nature du progestatif. Il est maintenant reconnu qu'un progestatif doit être associé à l'estrogène pendant 10 à 12 jours au moins.

2.2.2. Voie d'administration

Les progestatifs utilisés sont tous administrés par voie orale. Ils sont dénués d'effets défavorables en ce qui concerne le métabolisme des lipides, les facteurs de coagulation et le système régulateur de la tension artérielle. Ils ne s'opposent pas à l'effet favorable direct des estrogènes sur les artères (20).

2.2.3. Choix d'un progestatif

Les progestatifs de synthèse actuellement utilisés sont classés en fonction de leur formule chimique en (62) :

- dérivés de la progestérone,
- dérivés de la 19 nortestostérone ou norstéroïdes.

Remarque : Ce terme de norstéroïde est en réalité imprécis car il signifie littéralement absence de radical méthyl en 19, ce qui est également le cas des 19 norprégnanes.

- Les dérivés de la progestérone :
 - la progestérone et son isomère,
 - le groupe prégnane
(dérivés de la 17 OH-progestérone),
 - les 19 norprégnanes.
- Les dérivés norstéroïdes.

Le choix doit tenir compte :

- du pouvoir progestatif et anti-estrogénique de la molécule,
- du terrain auquel s'adresse le traitement : risque cellulaire

(mastopathie bénigne), risque vasculaire....

On utilise préférentiellement la progestérone ou les dérivés de la progestérone et de la 17 hydroxy-progestérone qui ont un pouvoir progestatif suffisant chez ces femmes dont l'imprégnation estrogénique doit rester modérée et qui sont généralement dénués d'effets métaboliques et vasculaires.

La présomption d'un risque cellulaire accru à partir des antécédents personnels ou familiaux peut faire recourir aux norstéroïdes (66).

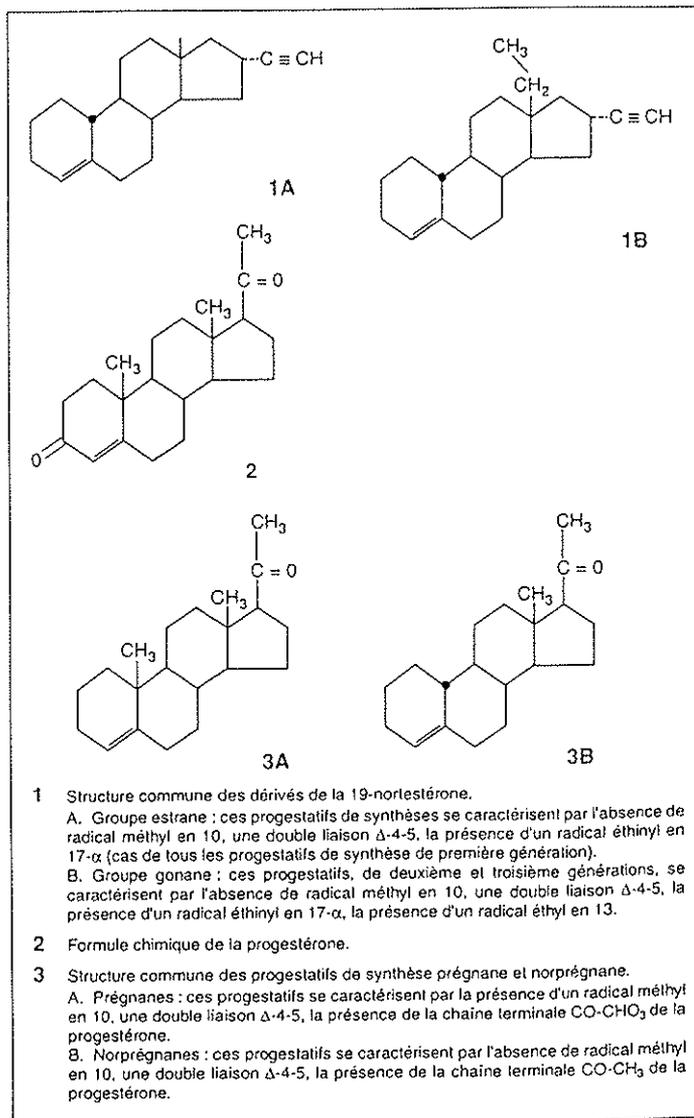


Figure n° 20 : Structure des progestatifs (66)

2.2.4. Médicaments (6, 66)

THERAPEUTIQUE DE LA MENOPAUSE
Progestérone et progestatif de synthèse

| Spécialité | Principe actif | Dosage des comprimés |
|--|------------------------|----------------------------------|
| - Progestérone naturelle et dérivé proche : rétroprogestérone (isomère) | | |
| UTROGESTAN* | progestérone | 100 mg |
| DUPHASTON* | dydrogestérone | 10 mg |
| - Progestatifs de synthèse dérivés de la progestérone ou de la 17-hydroxyprogestérone | | |
| <i>Noyau prégnane 21C</i> | | |
| COLPRONE* 5 | médrogestérone | 5 mg |
| LUTERAN* 5 | chlormadinone acétate | 5 mg-2 mg |
| ANDROCUR* | cyprotérone acétate | 50 mg |
| <i>Noyau norprégnane 20C</i> | | |
| LUTIONEX* | démégestone | 0,55 mg |
| SURGESTONE* | promégestone | 0,125 mg 0,250 mg 0,500 mg |
| LUTENYL* | normégestrol acétate | 5 mg |
| GESTORAL* | médroxyprogestérone | 10 mg |
| - Progestatifs de synthèse norstéroïdes | | |
| <i>Noyau oestrane 18C</i> | | |
| LUTOMETRODIOL* | diacétate d'éthinodiol | 2 mg |
| NORLUTEN* | noréthistérone | 5 mg |
| ORGAMETRIL* | lynestrénol | 5 mg |
| PRIMOLUT-NOR* | noréthistérone acétate | 10 mg |

2.3. L'association œstrogène + progestatif (17, 18)

Le praticien dispose ainsi d'une gamme d'œstrogènes et de progestatifs, mais aussi de formules de "Prêt à porter" par opposition au THS "sur mesure". Il s'agit d'associations œstroprogestatives prêtes à l'emploi pour la patiente. Si leur simplicité est un facteur de bonne observance, ces préparations ne peuvent être modulées. Elles peuvent cependant convenir à un grand nombre de patientes (60).

Comme nous l'avons vu précédemment, la nécessité d'associer un progestatif à l'œstrogène est reconnue; elle est justifiée par le risque de cancer de l'endomètre consécutif à l'administration d'œstrogènes seuls. Il existe plusieurs modalités d'administration du progestatif. Elles vont être étudiées ultérieurement au niveau des protocoles thérapeutiques.

| Spécialités | Composition | |
|-------------|--|--------------|
| CLIMENE* | valérate d'œstradiol (2mg) | 11 comprimés |
| | + valérate d'œstradiol (2mg) acétate de cyprotérone (1mg) | 10 comprimés |
| DIVINA* | valérate d'œstradiol (2mg) | 11 comprimés |
| | + valérate d'œstradiol (2mg) acétate de médroxyprogestérone (10mg) | 10 comprimés |
| TRISEQUENS* | 17 β œstradiol (2mg) | 12 comprimés |
| | + 17 β œstradiol (2mg) acétate de noréthistérone (1mg) | 10 comprimés |
| | + 17 β œstradiol (1mg) | 6 comprimés |
| KLIOGEST* | 17 β œstradiol (2mg) acétate de noréthistérone (1mg) | 28 comprimés |
| CLIMASTON* | 17 β œstradiol (2mg) | 14 comprimés |
| | + 17 β œstradiol (2mg) dydrogestérone (10mg) | 14 comprimés |

3. Les modalités du traitement

Le traitement hormonal substitutif est toujours précédé d'un bilan de départ dont les résultats conditionnent la décision.

3.1. La périménopause

3.1.1. Un consensus de prise en charge de la périménopause existe-t-il ? (85)

Alors que l'OMS définit la périménopause comme "une période pendant laquelle apparaissent les signes biologiques et/ou cliniques annonçant l'approche de la ménopause et au moins l'année qui suit les dernières règles spontanées", la tendance actuelle scinde cette période en deux étapes :

- la première correspond à l'expression des premiers signes de vieillissement de la fonction ovarienne : l'insuffisance lutéale prédomine, mais lui est associée, à un degré variable, une hyperestrogénie relative ou absolue,

- la seconde est dénommée, en France, "période charnière". C'est un stade où l'anarchie hormonale est extrême, les symptômes étant donc bruyants et déroutants. Ils témoignent à un rythme très changeant, soit d'une hyperestrogénie, soit d'une hypoestrogénie, espacée d'un retour toujours éphémère à une estrogénie.

| | Périménopause | Ménopause |
|----------------------|----------------------------------|--------------|
| insuffisance lutéale | insuffisance lutéale | carence |
| + | + | |
| hyperestrogénie | hypoestrogénie | estrogénique |
| | ↓ ↑ | |
| | reprise de la fonction ovarienne | |
| | ↓ ↑ | |
| | hyperestrogénie | |

La prise en charge de la périménopause ne doit, en aucun cas, être assimilée à celle de la ménopause.

Une périménopause "silencieuse" n'est pas responsable de complications à long terme, ce qui diffère de la ménopause même silencieuse et n'exige de ce fait aucun traitement spécifique.

Traiter une périménopause sera un acte répondant à la demande d'une femme dont la qualité de vie est très altérée.

D'ailleurs, il n'existe pas une thérapeutique de la périménopause, assimilable au THS de la ménopause, mais des thérapeutiques possibles.

3.1.2. Le traitement hormonal et la périménopause

Il est un certain nombre de circonstances où le bon sens conseillerait l'abstention thérapeutique lorsque les troubles du cycle et les symptômes restent modérés. Il sera toujours temps d'instituer un traitement si la symptomatologie est bruyante et retentit de façon considérable sur la qualité de vie. Dans les autres cas, on a le choix entre deux stratégies : le THS complémentaire non freinateur et le traitement hormonal substitutif freinateur.

3.1.2.1. Traitement hormonal substitutif non freinateur

Le traitement de base est progestatif. Le progestatif doit être prescrit 10 jours par mois, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.

Il existe trois classes de progestatifs (66):

- progestérone et un dérivé proche : la dydrogestérone. Leur pouvoir progestatif et anti-estrogénique est le plus souvent insuffisant à cette phase de la vie.

- progestatifs de synthèse dérivés de la progestérone ou de la 17 hydroxy-progestérone (prégnanes et non prégnanes). Leur tolérance métabolique et vasculaire est meilleure que celle de la classe suivante. Leur action progestative est bonne, antigonadotrope moindre, et leur action anti-estrogénique peut être parfois insuffisante à cette période de la vie.

- progestatifs "norstéroïdes". Ils ont une action progestative, anti-estrogénique et antigonadotrope marquée. Ils sont certainement les mieux adaptés à cette période, en l'absence de contre-indications métaboliques ou cardiovasculaires.

Si la patiente est hyper- ou normo-estrogénique, le progestatif est en général suffisant pour rétablir un cycle normal et corriger la plupart des symptômes de la périménopause.

Quand ajouter un estrogène au progestatif de base ?

Si les signes cliniques plaident pour une hypo-estrogénie, il convient d'ajouter des estrogènes à petite dose et surtout de façon ponctuelle, pour 1 mois ou 2 au maximum, du 1^{er} au 25^{ème} jour du cycle.

Cette supplémentation demande du “doigté” car les redémarrages avec production estrogénique endogène exposent alors au surdosage qui, lui-même, induit systématiquement l’abandon du traitement à court terme. Il faut donc expliquer à la patiente qu’il faudra réduire ou supprimer les estrogènes en cas de signes de surdosage facilement repérables.

Progressivement, au fur et à mesure du déroulement des années de périménopause, les prescriptions estrogéniques seront de plus en plus nombreuses, voire quasi permanentes dans l’année qui précède la ménopause proprement dite. Pour éviter le surdosage, on a tout intérêt à prescrire des doses modérées d’estrogènes dans cette période.

3.1.2.2. Traitement hormonal substitutif freinateur

C’est le traitement le plus simple car il inhibe la fonction ovarienne et met ainsi le thérapeute et la femme à l’abri des “tribulations ovariennes”. Il apporte en même temps des quantités stables d’estrogènes et de progestatifs.

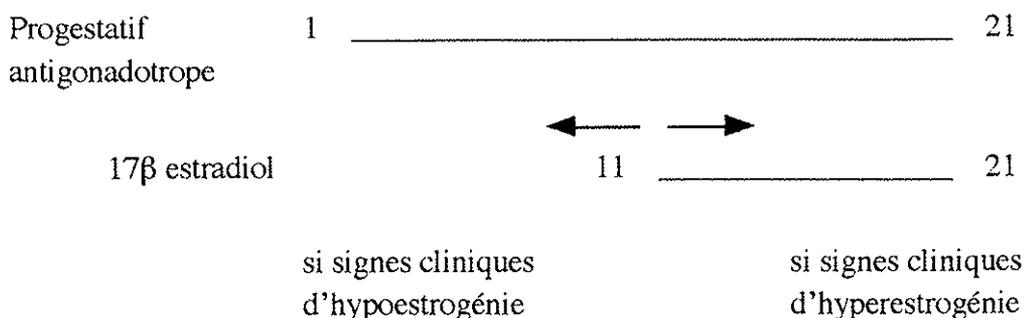
Cette stratégie est décidée lorsque :

- les épisodes d’hyper et d’hypo-estrogénie se succèdent trop rapidement pour être substitués,
- la femme refuse de s’astreindre à un traitement variable dans le temps et dans ses posologies,
- le désir de contraception orale est concomitant.

Deux options thérapeutiques sont possibles :

- la pilule contraceptive, après avoir éliminé les contre-indications qui sont celles valables pour les femmes plus jeunes,
- les macroprogestatifs non androgéniques :
LUTENYL*, SURGESTONE* 0,5 , LUTERAN* 5, COLPRONE* 5,
1 ou 2 comprimés, 21 jours sur 28 + un estrogène (17 β estradiol ou valérate d’estradiol) plus ou moins dosé.

Schéma freinage substitution



En fonction des signes cliniques observés (hypo ou hyperestrogénie), on rallonge ou on raccourcit la durée du traitement estrogénique pour obtenir l'équilibre hormonal souhaité (85).

3.2. La ménopause confirmée

3.2.1. Les différents protocoles thérapeutiques

3.2.1.1. Protocole séquentiel discontinu

L'estrogène est administré en moyenne pendant 21 jours (21 à 25) et le progestatif pendant les 10 à 12 derniers jours. Ce protocole est le plus couramment utilisé. Il est dit encore avec "fenêtre thérapeutique".

Pourquoi séquentiel discontinu ?

Il est séquentiel car le cycle peut être divisé en trois séquences différentes :

- première partie du cycle : estrogène seul,
- deuxième partie du cycle : estrogène + progestatif,
- troisième partie : rien.

Il est discontinu car l'estrogène est interrompu en fin de cycle.

On utilise pour ce type de traitement :

- soit une association fixe. Au début, les comprimés contiennent l'estrogène seul puis l'association. Ces associations n'existent aujourd'hui que sous forme orale: CLIMENE* DIVINA*

- soit deux spécialités séparées. Les produits sont administrés séparément, l'estrogène pouvant être prescrit par voie orale ou cutanée et le progestatif par voie orale uniquement.

Le traitement séquentiel discontinu est caractérisé par la survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif : on parle de traitement "avec règles".

Les protocoles séquentiels discontinus (12, 158)

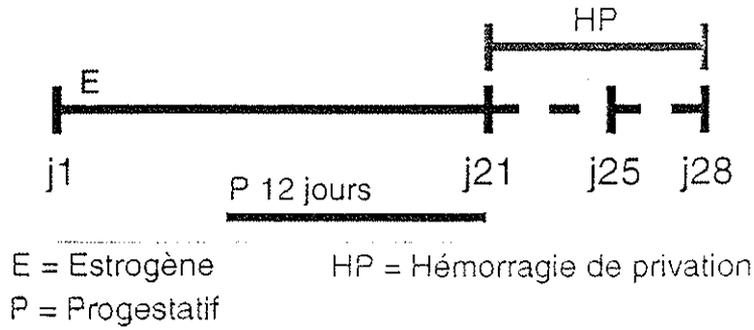


Figure n° 21

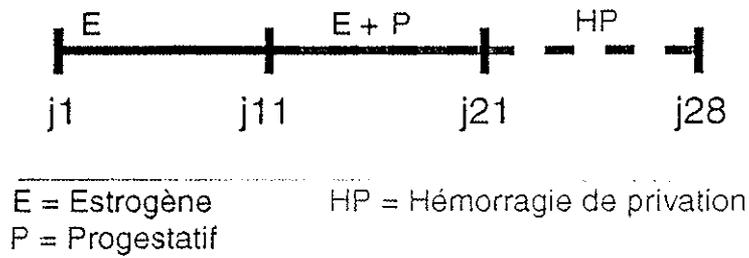


Figure n° 22

Schéma discontinu/séquentiel

Définition

- Estrogène du 1^{er} au 24 du mois. Progesteratif du 13 au 24 du mois (minimum 10 jours). Fenêtre thérapeutique de 6-7 jours. Patch tous les 3-4 jours (= 7 patchs).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|---|--|---|--|---|--|----|--|----|--|----|--|----|--|----|------------------|----|--|--|--|----|
| | 1 | | 4 | | 8 | | 11 | | 13 | | 15 | | 18 | | 22 | 24 | 25 | | | | 31 |
| Estrogène | □ | | □ | | □ | | □ | | □ | | □ | | □ | | □ | Retrait du patch | | | | | |
| Progesteratif | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

□ Patch H Hémorragie de privation

Figure n° 23

3.2.1.2. Protocole séquentiel continu

Cette fois, l'estrogène est administré en continu sur tout le cycle. Le cycle est divisé en trois séquences :

- première partie du cycle : estrogène seul,
- deuxième partie du cycle : estrogène + progestatif,
- troisième partie du cycle : demi-dose d'estrogène (dans le cas de

l'association fixe).

Cette dernière permet d'éviter l'apparition des troubles les derniers jours du cycle et améliore l'observance.

On utilise pour ce type de traitement :

- soit une association fixe : les produits contiennent l'association estrogestative. TRISEQUENS* offre la particularité d'un traitement séquentiel continu en association fixe.

- soit deux spécialités séparées : les comprimés sont administrés séparément, l'estrogène pouvant être prescrit par voie orale ou cutanée, le progestatif par voie orale uniquement.

Avec ce schéma séquentiel continu, il se produit une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif.

Remarque : Climaston est une association séquentielle continue mais ne suit pas le même schéma.

Schéma continu/séquentiel

Définition

→ Estrogène en continu. Progestatif du 13 au 24 du mois (minimum 10 jours). Patch tous les 3-4 jours (= 9 patchs)

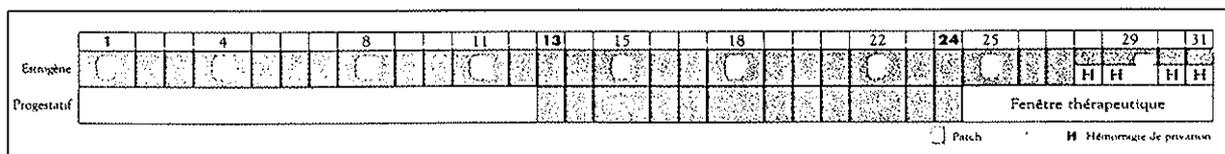
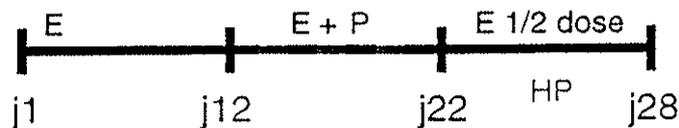


Figure n°24 (12)



E = Estrogène
P = Progestatif

HP = Hémorragie de privation

Figure n°25 (158)

3.2.1.3. Protocole combiné continu

A la différence du protocole précédent, l'estrogène et le progestatif sont administrés simultanément et en continu, sans fenêtre thérapeutique. On utilise pour le schéma continu :

- une association fixe : les comprimés contiennent l'association estroprogestative.

KLIOGEST* offre la particularité d'un traitement continu (sans hémorragie de privation) associant estrogène et progestatif dans un même comprimé.

- des spécialités séparées : les deux produits sont administrés séparément, l'estrogène pouvant être prescrit par voie orale ou cutanée.

Avec ce type de schéma, il n'y a pas d'hémorragie de privation (traitement "sans règles"), mais les hémorragies en cours "de cycle" sont cependant possibles à l'instauration du traitement et risquent d'être responsables d'abandon du traitement: on parle alors de "spotting" qui peuvent durer de 3 à 6 mois.

Schéma continu/combiné

Définition

→ On associe estrogènes + progestatifs tous les jours en diminuant de moitié la dose de progestatifs.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|--|--|---|--|--|--|---|--|--|--|----|--|--|--|----|--|--|--|----|--|--|--|----|--|--|--|----|--|--|--|----|----|--|
| | 1 | | | 4 | | | | 8 | | | | 11 | | | | 15 | | | | 18 | | | | 22 | | | | 25 | | | | 29 | 31 | |
| Estrogène | ○ | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | |
| Progestatif | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

□ Patch

Figure n°26 (12)

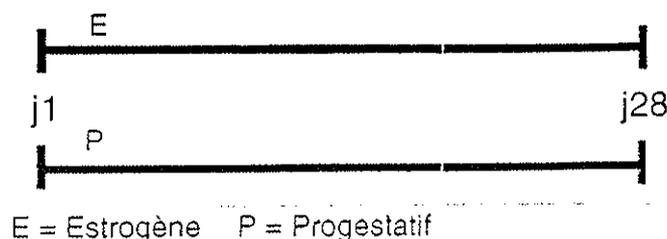


Figure n°27 (158)

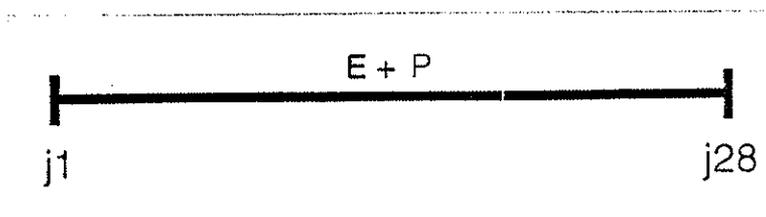


Figure n°28 (158) E = Estrogène P = Progestatif

3.2.1.4. Traitement par estrogènes seuls

L'estrogène est prescrit en continu. Ce schéma est utilisé chez les femmes hystérectomisées.

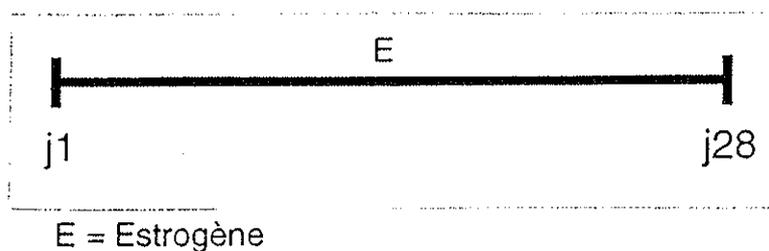


Figure n°29 (158)

3.2.1.5. Autres protocoles modulables

Protocoles combinés discontinus

Méconnus, peu étudiés et sous-employés, ils sont relativement souvent prescrits et avec satisfaction. Ces protocoles associent estrogènes et progestatifs mais comportent une fenêtre thérapeutique.

Exemple :

- estrogène et progestatif du 1^{er} au 25^{ème} du mois,
- ou estrogène et progestatif 3 semaines sur 4, comme une contraception orale.

Ces protocoles combinés discontinus sont cliniquement mieux tolérés que les protocoles continus (en particulier moins de symptômes de surdosage estrogénique) et permettent l'installation d'une aménorrhée ou de saignements de privation peu abondants. Quand on utilise un protocole séquentiel classique avec une posologie estrogénique limitée par la tolérance mammaire, il peut persister des bouffées de chaleur. La prescription d'un traitement progestatif pendant une durée égale à celle de l'estrogène constitue un protocole combiné discontinu qui permet très souvent de mieux juguler les troubles vasomoteurs.

Schéma discontinu/combiné

Définition

→ On associe œstrogènes et progestatifs chaque jour mais uniquement du 1^{er} au 25^e jour du mois puis on observe une fenêtre thérapeutique de 5 jours. Malgré cet arrêt il n'y a pas de règles car l'atrophie de l'endomètre est assurée par la prise prolongée des progestatifs.

Ce schéma ne pourra être poursuivi chez les patientes présentant des signes de carence œstrogénique pendant l'arrêt d'une semaine des œstrogènes.

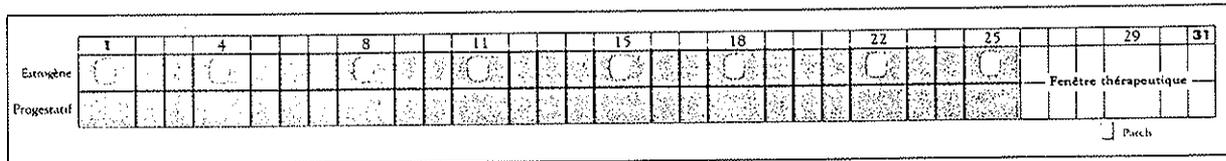


Figure n°30 (12)

Protocoles avec “règles” espacées

Plusieurs protocoles séquentiels utilisant une séquence progestative de 10 à 14 jours seulement, tous les 2 à 4 mois de traitement œstrogénique ont fait l'objet de travaux et de publications. Ces protocoles permettent des “règles” espacées (par exemple, tous les 3 mois) avec, d'après ces premières études, une bonne sécurité endométriale. Il est nécessaire et souhaitable que d'autres études viennent confirmer ces données intéressantes. Entre les traitements séquentiels classiques “avec règles” tous les mois, souvent mal acceptés par les patientes, et les protocoles combinés continus “sans règles”, souvent réclamés mais difficiles à gérer, les protocoles TRIMESTRIELS “avec règles” espacés tous les 3 mois pourraient constituer un compromis intéressant (60).

3.2.2. Les avantages des deux schémas

Avec hémorragie de privation :

- mieux adapté si la ménopause est récente,
- la féminité est préservée.

Sans hémorragie de privation :

- mieux adapté si la ménopause est ancienne,
- simplicité.

3.2.3. Les différentes associations estroprogestatives

Elles vont correspondre chacune à un certain protocole.

Associations estroprogestatives fixes séquentielles "avec règles"

| | | |
|----------|---|--------------------------------------|
| CLIMENE* | } | traitement discontinu 21/28 jours |
| DIVINA* | | |

| | | |
|-------------|---|-----------------------------------|
| TRISEQUENS* | } | traitement continu 28/28 jours |
| CLIMASTON* | | |

Association estroprogestative fixe combinée "sans règles"

| | | |
|-----------|---|-----------------------------------|
| KLIOGEST* | } | traitement continu 28/28 jours |
|-----------|---|-----------------------------------|

3.2.4. Les principaux produits disponibles dans le traitement de la ménopause (61,69)

Voir figure n° 31 .

3.2.5. Le choix du traitement

Il repose sur un ensemble d'éléments :

- les résultats du bilan préthérapeutique (antécédents, existence éventuelle de facteurs de risque...),
- la nécessité ou non de pouvoir moduler les doses de chaque composant (association fixe ou séparée),
- les préférences du médecin,
- les désirs de la femme : avec ou sans règles, voie cutanée ou orale...,
- l'ancienneté de la ménopause : on choisit souvent un traitement séquentiel si la ménopause est récente, continu après 2 ou 3 ans d'installation.

ESTROGENES17 bêta-estradiol par voie cutanée

| | |
|----------------|-------|
| ESTREVA* | gel |
| OESTRODOSE* | gel |
| OESTROGEL* | gel |
| ESTRADERM* TTS | patch |
| MENOREST* | patch |
| OESCLIM* | patch |
| SYSTEM* | patch |
| DERMESTRIL* | patch |

Estradiol hémihydraté par voie cutanée

| | |
|----------|-------|
| CLIMARA* | patch |
| FEMSEPT* | patch |

17 bêta-estradiol par voie orale

| | |
|------------|---|
| ESTROFEM* | |
| OROMONE* | |
| PROVAMES* | |
| PROGYNOVA* | valérate d'estradiol |
| | <u>Estradiol hémihydraté par voie orale</u> |
| ESTREVA* | comprimés |

Estrogènes conjugués équins par voie orale

PREMARIN*

Associations estroprogestatives fixes (voie orale)

CLIMENE*
 DIVINA*
 TRISEQUENS*
 KLIOGEST*
 CLIMASTON*

Estrogènes locaux

COLPOTROPHINE*
 TROPHICREME*
 PHYSIOGINE*

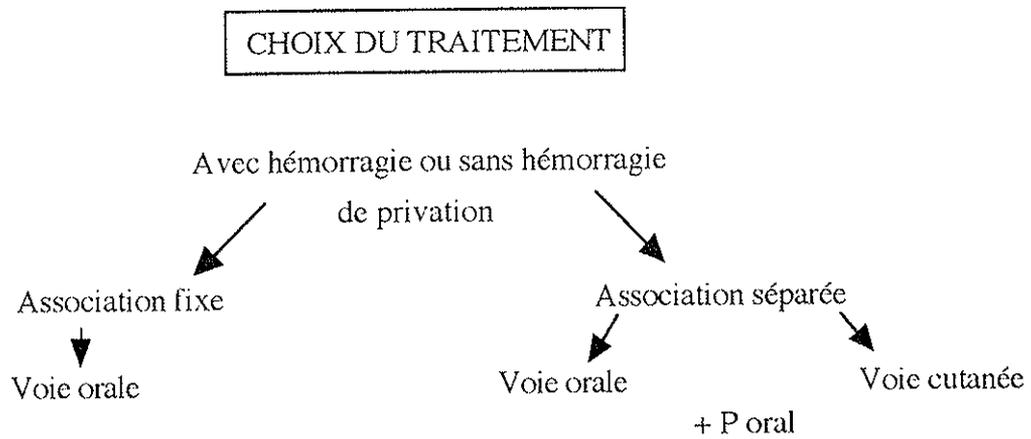
PROGESTATIFS

| | |
|-------------|--------------------------|
| UTROGESTAN* | progestérone |
| DUPHASTON* | dydrogestérone |
| LUTERAN* | acétate de chlormadinone |
| COLPRONE* | médrogestone |
| LUTIONEX* | démégestone |
| LUTENYL* | acétate de nomégestrol |
| SURGESTONE* | promégestone |

TRAITEMENT DES BOUFFEES DE CHALEUR

| | | |
|-----------------|--------------|------------------|
| ABUFENE* | bêta-alanine | |
| AGREAL* | véralipride | |
| CENTRALGOL* 300 | proxibarbal | retiré du marché |

Figure n°31 : Principaux produits disponibles dans le traitement de la ménopause (61,69).

3.2.5.1. Quel protocole ?

Remarque : Pour le THS de demain, l'association fixe se fera peut être par voie cutanée.

Avantages des deux types d'associationsAssociation séparée

possibilité d'un traitement sur mesure :

- choix de la nature de l'estrogène et du progestatif
- choix de la durée de l'estrogène et du progestatif
- posologies modulables
- possibilité d'utiliser un estrogène seul

choix de la voie pour l'estrogène

choix du schéma avec ou sans hémorragie de privation

Association fixe

simplicité

aujourd'hui obligation de la voie orale
mais choix de la voie pour demain

choix du schéma avec ou sans hémorragie de privation

3.2.5.2. Quelle voie ?**Avantages des deux voies**orale

meilleure observance
posologie modulable

cutanée

geste cosmétique (gel)
2 à 3 fois / semaine seulement

3.2.5.3. Cas particulier : modifications saisonnières de l'administration d'estrogènes

La voie per et transcutanée est considérée avec beaucoup d'intérêt en France et de très nombreuses patientes l'ont adoptée et en sont satisfaites.

Cependant, cette voie a un certain nombre d'inconvénients en particulier pendant la période estivale, où les patchs se décollent plus facilement, en raison de nombreux bains et où l'application de gel est plus gênante. D'autre part, durant cette même période de vacances, il est fréquent que les femmes souhaitent éviter les saignements menstruels. Il est donc alors possible :

- soit de remplacer l'administration cutanée par un estrogène oral,
- soit d'administrer un estrogène tel que le 17 β estradiol, micronisé ou sous forme de valérianate ou d'estrogènes conjugués équinés, sans progestatif,
- soit d'administrer l'association estroprogestative pendant une durée plus longue que les 12 jours classiques, c'est-à-dire jusqu'à la fin de la période estivale (70).

4. Personnalisation du traitement

Un traitement hormonal substitutif mal adapté à une patiente sera mal suivi voire abandonné. Bon nombre d'effets secondaires relèvent d'une simple adaptation de posologie ou d'une modification de protocole. Par ailleurs, un traitement mal compris est un traitement qui sera mal observé.

A la ménopause, antécédents, facteurs de risque, terrain ou tout simplement désirs diffèrent considérablement d'une femme à l'autre.

D'autre part, les traitements hormonaux substitutifs font appel à des estrogènes naturels dont la biodisponibilité varie sensiblement en fonction de la patiente. Enfin, la réceptivité, l'efficacité et la tolérance des traitements connaissent aussi d'importantes variations inter-individuelles. La conjonction de tous ces facteurs va constituer une multitude de cas différents. Le praticien sera fréquemment amené à aménager et personnaliser ses prescriptions pour aboutir à un THS "sur mesure".

Le traitement hormonal substitutif "sur mesure"

Un traitement hormonal substitutif adapté à une patiente est un traitement qui doit être bien toléré (sans signe de surdosage estrogénique en particulier), efficace (sans symptôme persistant), avec des règles survenant pendant la fenêtre thérapeutique (cas du protocole estroprogestatif séquentiel).

On distingue plusieurs situations où le traitement n'est pas adapté.

4.1. Le traitement n'est pas bien toléré

Il existe des signes de surdosage estrogénique : mastodynie, sensation de gonflement, oedèmes, prise de poids, irritabilité. Le plus fréquent est la mastodynie habituellement bilatérale avec tension des seins.

L'apparition d'une mastodynie et/ou d'autres signes de surdosage estrogénique doit conduire à une réduction de la posologie estrogénique et/ou de la durée d'administration des estrogènes. En cas de mastodynie très importante, il faudra suspendre le traitement immédiatement, suspension qui peut durer jusqu'à 1 mois. Ensuite, il sera repris une posologie estrogénique réduite.

Remarque : Une mastodynie unilatérale avec présence de nodule à l'examen des seins doit être explorée (mammographie et échographie).

4.2. Le traitement n'est pas efficace : des symptômes persistents

Certains troubles gênants peuvent persister malgré le traitement : bouffées de chaleur avec ou sans sueurs, troubles neuro-psychiques avec tendance dépressive, sécheresse vaginale. Les bouffées de chaleur représentent le trouble le plus fréquent, le plus gênant et souvent le plus rebelle à la thérapeutique.

La persistance de bouffées de chaleur va conduire à une augmentation de l'administration d'estrogènes : posologie et/ou durée d'administration. Dans tous les cas, il faut s'assurer que les estrogènes sont prescrits en fonction de la chronologie des troubles.

Exemple : - En cas de bouffées de chaleur et sueurs surtout nocturnes, source d'insomnie, prescrire les estrogènes le soir au coucher.

- Si les bouffées de chaleur réapparaissent pendant la fenêtre thérapeutique, réduire cette fenêtre jusqu'à un traitement estrogénique continu, en cas de nécessité. Si l'augmentation de l'administration estrogénique n'est pas possible parce qu'elle entraîne des symptômes de surdosage, ajouter un traitement non hormonal symptomatique soit continu, soit 15 jours/mois encadrant la fenêtre thérapeutique.

- Chez les patientes dépressives et/ou asthéniques, prescrire les estrogènes le matin.

- En cas de sécheresse vaginale persistante, ajouter un traitement estrogénique local et s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'un défaut de lubrification uniquement pendant les relations sexuelles en relation alors avec une baisse de la libido ou de conflits psychoaffectifs (69).

En résumé

Les symptômes persistants sont le témoin d'un sous-dosage en estrogènes et la mastodynie, la plus fréquemment rencontrée, est le témoin d'un surdosage en estrogènes (62).

4.3. Les règles surviennent en dehors de la fenêtre thérapeutique

En temps normal, les saignements de privation, "fausses règles", surviennent pendant la fenêtre thérapeutique. La durée et l'abondance de ces règles varient d'une femme à l'autre et parfois d'un cycle à l'autre chez une même patiente.

Avec certains protocoles, même séquentiels, les "règles" peuvent manquer, cela ne traduisant pas un manque d'efficacité du traitement. D'ailleurs, à distance de la ménopause, les "règles" ont tendance à diminuer voire à disparaître.

Si les règles surviennent avant la fin du traitement, il est nécessaire d'augmenter la durée de la séquence progestative, de passer à 14 ou 15 jours, ou de changer de progestatif.

Si les "règles" changent, deviennent plus longues et/ou abondantes, il est recommandé de pratiquer une exploration endométriale.

4.4. Les métrorragies perthérapeutiques

Les métrorragies sont des saignements anormaux survenant en dehors des "règles". Elles sont plus fréquentes lors des premiers cycles de traitement.

Les causes en rapport avec le THS sont soit une mauvaise observance, soit le THS débuté trop tôt alors que persistent des sécrétions estrogéniques, soit un protocole estroprogestatif inadéquat. Les autres causes de métrorragies sont des causes internes endométriales ou autres tels que les troubles de l'hémostase....

Exemple de conduite à tenir lors de métrorragies sous THS séquentiel

Si les métrorragies surviennent à l'instauration du THS, lors des trois premiers cycles, il est nécessaire de vérifier l'observance du THS et d'augmenter la durée de la séquence progestative (passer à 14 jours ou plus).

4.5. Les faux incidents

Quand un incident survient sous traitement hormonal substitutif, celui-ci est presque toujours mis en cause. En fait, dans la plupart des cas, les problèmes existaient avant l'instauration du traitement substitutif, lequel n'a pas modifié leur évolution. En cas de doute, on peut toujours suspendre le traitement pendant un ou deux mois.

Prise de poids

Il existe une prise de poids et la patiente incrimine le plus souvent le traitement hormonal substitutif. Il faut savoir et expliquer qu'une prise de poids avec modification de la répartition des graisses et de la silhouette (augmentation de la graisse abdominale) concerne la plupart des femmes au moment de la ménopause.

Aussi, dans la grande majorité des cas, la prise de poids s'inscrit-elle dans une continuité, indépendante de la prescription hormonale dont la suspension ne changerait rien. Il y a, entre la prise de poids et le traitement substitutif, coïncidence dans le temps sans relation de cause à effet. Dans quelques cas, la prise de poids débute dès l'instauration du traitement et s'accompagne de signes de surdosage estrogénique : soit le traitement a été débuté trop tôt et il faut le suspendre soit il convient de réduire la posologie estrogénique.

Aux femmes traitées et à toutes les autres, il est souhaitable de dispenser des conseils d'hygiène de vie et alimentaires destinés à limiter les facteurs de risque et à lutter contre le surpoids et la sédentarité.

Douleur des membres inférieurs

La patiente se plaint de douleurs des membres inférieurs. Il faut savoir et expliquer qu'au moment de la ménopause, plus de la moitié des femmes présentent une insuffisance veineuse des membres inférieurs. Quand un traitement estrogénique en est responsable, cela s'accompagne le plus souvent d'autres signes de surdosage, mais c'est rare. Il conviendrait alors de diminuer la posologie estrogénique. Chez certaines femmes, certains progestatifs entraînent des douleurs des membres inférieurs et nécessite le changement de celui-ci (69).

4.6. Les cas particuliers (60)

4.6.1. Fibromes et polypes

Tumeurs bénignes estrogéno-dépendantes, les fibromes deviennent ou restent asymptomatiques et regressent après la ménopause. Surtout si le fibrome est volumineux et/ou sensible ou douloureux au toucher vaginal, il est souhaitable :

- d'attendre, avant d'instaurer le THS, la stagnation ou le début de régression de la taille du fibrome et la disparition de la douleur ou de la sensibilité à l'examen gynécologique quand elles existent,
- de commencer par une posologie estrogénique modérée.

4.6.2. Mastopathies bénignes

Dans ce cas-là, il convient :

- d'attendre plusieurs mois après la disparition des phénomènes douloureux mammaires, quand ils existent, avant d'instaurer un THS,
- d'employer une posologie estrogénique modérée et, en tout cas, n'induisant pas de mastodynie,
- de rester particulièrement vigilant sur le plan clinique et radiologique.

4.6.3. THS tardif

Comme il a été étudié auparavant, il n'est jamais trop tard pour instaurer un THS et en recueillir un bénéfice osseux :

- commencer par une posologie estrogénique modérée (à cet âge, la tolérance clinique est souvent moins bonne, en particulier lors des premiers cycles),
- privilégier un protocole combiné "sans règles".

4.6.4. En cas d'hystérectomie

Pour les auteurs anglo-saxons et comme en témoignent les recommandations de l'American College of Physicians, il n'y a pas de raison d'ajouter un progestatif à l'estrogénothérapie substitutive chez la femme hystérectomisée, même si l'augmentation du cancer de l'endomètre lors d'estrogénothérapie isolée et la protection par les progestatifs sont bien établies. Il n'en est pas de même pour le sein. Il faut souligner que la plupart des études qui ont recherché une relation entre THS et cancer du sein ont été faites chez les femmes utilisant uniquement des estrogènes. Ces études n'ont pas retrouvé, comme pour l'endomètre, une augmentation flagrante du risque de cancer du sein avec les estrogènes seuls.

En France, l'adjonction ou non d'une séquence progestative à l'estrogène chez la femme hystérectomisée fait encore l'objet d'une controverse. Dans l'état actuel des connaissances, les deux attitudes sont adoptables. On peut prescrire une estrogénothérapie isolée ou y associer un progestatif si la patiente se sent subjectivement mieux avec les deux produits (60).

C'est le but du suivi régulier du THS qui permet d'adapter le traitement selon les événements. En effet, celui-ci est destiné :

- à évaluer l'efficacité du traitement,
- à connaître sa tolérance,
- à adapter éventuellement les posologies ou les produits ainsi

que la durée du traitement.

5. L'observance (60)

La prescription du THS représente un phénomène paradoxal. En effet, le THS permet des bénéfices nombreux, importants et reconnus par tous. Et pourtant, il est relativement peu prescrit et, quand il l'est, les patientes le suivent souvent peu de temps et assez mal : c'est le problème de l'observance.

5.1. Facteurs de l'observance

Plusieurs facteurs sont déterminants dans l'observance du THS. Ils sont liés à la femme, au médecin et au traitement lui-même.

5.1.1. La femme

La patiente, avec l'intensité de ses symptômes, sa personnalité, sa perception de la ménopause et son aptitude ou non à suivre correctement un traitement de longue durée constitue la principale actrice de l'observance.

La motivation et l'observance des patientes sont souvent proportionnelles à la gêne occasionnée par les troubles climatiques, surtout vasomoteurs. Leur motivation s'émeousse avec la disparition des ces symptômes. Aussi, les femmes ayant peu ou pas de troubles apparents sont spontanément peu motivées.

5.1.2. Le médecin

Avec son attitude face à la ménopause et ses propres convictions vis-à-vis de l'hormonothérapie substitutive, le praticien joue un rôle déterminant dans l'observance de ses patientes. S'il est convaincu de l'intérêt et des bénéfices du THS, sa prescription sera franche et perçue avec confiance par cette dernière et inversement.

Pour instaurer une bonne relation fondée sur le dialogue et la confiance, le praticien doit rester à l'écoute, être disponible et prendre son temps

5.1.3. Le THS

Il doit être bien accepté et bien compris. D'ailleurs, un traitement imposé est un traitement qui ne sera pas suivi, tout comme un traitement mal compris.

Il doit être encore bien toléré et adapté à chaque femme.

Le THS ne constitue pas une obligation, mais un choix que chaque femme doit pouvoir exercer en toute connaissance de cause, conseillée par son médecin.

Le non-remboursement peut également intervenir dans la mauvaise observance.

5.2. Motifs d'arrêt du THS

Dans les diverses études, les motifs les plus souvent évoqués sont les règles, la peur du cancer et la prise de poids. Ceci souligne encore l'importance, d'une part, d'une information précise de la femme, d'autre part, d'une personnalisation du traitement.

5.3. Comment optimiser l'observance

On peut donner quelques grandes lignes :

- informer les femmes de façon cohérente,
- prescrire des traitements simples, personnalisés et adaptés à chaque femme,
- assurer une surveillance régulière et précise afin de modifier le traitement si cela s'avère nécessaire,
- être disponible pour répondre aux questions, demandes et attentes de la patiente.

6. Contre-indications

Le champ des contre-indications du THS a tendance à se rétrécir (69,73).

6.1. Contre-indications absolues

Cancer du sein

C'est une contre-indication absolue et médico-légale à un THS. Cependant, des études sont en cours pour vérifier si le THS est réellement responsable de l'augmentation du risque de récurrence et de la mortalité chez les femmes atteintes de cancer du sein de bon pronostic et sans signe d'évolution depuis deux ans.

Cancer de l'utérus

Pour le cancer de l'endomètre, s'il est de stade 1 avec un recul de deux ans, sans ganglion envahi, chez des femmes souffrant de troubles importants et à hauts risques cardiovasculaires et ostéoporotiques, certains experts jugent nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice / risque (62, 66).

Les autres contre-indications absolues sont plus rares :

- atteinte hépatique grave,
- accidents thrombo-emboliques récents,
- tumeurs hypophysaires,
- hémorragies génitales non diagnostiquées,

- porphyrie,
- lupus,
- grossesse.

6.2. Contre-indications relatives

6.2.1. Gynécologiques

- Fibromes utérins

Une "fenêtre thérapeutique" de 6 mois à 1 an après l'arrêt des règles permet le plus souvent de commencer un THS sans risque hémorragique. On donnera des doses d'estrogènes faibles et un progestatif pendant une durée plus importante.

- Endométriose clinique

- Mastopathies bénignes

Une surveillance particulièrement attentive de ces femmes sur le plan mammaire est bien évidemment recommandée.

- Antécédents familiaux de cancer du sein

Une femme dont la mère ou la soeur a eu un cancer du sein a un risque multiplié par 2 ou 3 d'en faire un, en dehors de tout THS. Mais, à l'heure actuelle, les études n'ont pas montré que le THS augmente ce risque. Est-ce à dire qu'il faille priver ces femmes d'un traitement qui change la vie et qui, par ailleurs, les protège des risques cardiovasculaires et ostéoporotiques. Aussi, cela semble difficile, à condition qu'il reste à dose limitée et sous couvert d'une surveillance accrue (66).

6.2.2. Autres contre-indications relatives

- Antécédents cardiovasculaires thrombo-emboliques

Si les maladies thrombo-emboliques constituent une contre-indication absolue pour les formes orales, elles ne représentent qu'une contre-indication relative pour les formes transdermiques. Si un THS s'impose par l'intensité des symptômes, l'avis d'un cardiologue ou d'un phlébologue sont indispensables avant toute décision thérapeutique.

- Atteintes hépatiques

- Otospongiose aggravée pendant la grossesse

- Hypertriglycéridémie

Il est donc préférable d'utiliser des estrogènes percutanés qui n'augmenteront pas la triglycéridémie.

Remarque : En cas de contre-indication relative, la décision est prise au cas par cas en fonction de l'importance de la pathologie préexistante et de son évolution éventuelle sous traitement.

L'attitude vis-à-vis des contre-indications cardiovasculaires pourrait évoluer à l'avenir. En effet, des enquêtes épidémiologiques bien conduites, réalisées avec des estrogènes conjugués par voie orale, concordent pour témoigner d'un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, en particulier coronariennes. Si la patiente est suivie conjointement par un autre médecin, un cardiologue pour l'HTA par exemple, il est sage et prudent de lui demander son avis et d'obtenir son agrément par écrit (62).

Une mastopathie bénigne impose une vigilance clinique et mammographique particulière et l'emploi d'une posologie estrogénique réduite. Toute évolution ou extension de la mastopathie doit conduire encore à la réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Pour les fibromes, on peut distinguer les myomes sous-séreux périphériques, qui, même assez gros, sont le plus souvent bien tolérés, des myomes sous-muqueux qui, même petits, ont une vocation naturelle à saigner et peuvent heureusement bénéficier des nouvelles techniques d'hystérocopie opératoire.

7. THS et risque cardiovasculaire (50, 52,53)

Il existe plus d'une vingtaine d'études analysant l'effet du THS sur le risque vasculaire. Il est important de préciser que la plupart des études ont été réalisées aux Etats-Unis et que l'estrogène utilisé est un estrogène équin administré par voie orale, ce qui est relativement différent des habitudes de prescription européenne.

7.1. Hormonothérapie substitutive et risque coronarien

La Nurses' Health Study est une gigantesque enquête menée dans une cohorte de 120.000 infirmières résidant aux Etats-Unis. Les femmes rentrant dans l'étude étaient indemnes de cancer ou de maladie cardiovasculaire à leur inclusion. 224 accidents vasculaires cérébraux, 405 cas d'insuffisance coronarienne sévère (IDM fatal ou non et angine de poitrine) et 1263 morts de causes diverses ont été recensés. Après correction pour l'âge et les autres facteurs de risque, elle a démontré qu'il existe une diminution de 50 % du risque coronarien chez les femmes prenant des estrogènes.

Les résultats de cette étude suggèrent néanmoins un effet délétère des estrogènes au plan cardiovasculaire lorsque la posologie est supérieure à 1,25 mg d'estrogènes conjugués équins par jour.

La durée et la période d'utilisation des estrogènes ont pu y être analysées. L'effet protecteur semble se limiter aux femmes en cours de traitement, sans que l'on puisse, du moins pour le moment, mettre en évidence de relation avec la durée d'utilisation.

Toutes les études concordent pour montrer un risque relatif coronarien diminué chez les femmes traitées, excepté l'étude Framingham. Mais, dans cette dernière étude, les estrogènes étaient prescrits à une posologie bien supérieure à celles utilisées actuellement.

7.2. Hormonothérapie substitutive et AVC

Les différentes études ne sont pas en faveur d'une action protectrice des estrogènes sur le risque d'AVC. Le risque relatif est voisin de 1 pour toutes les études, voire même égal à 2,27 pour l'étude Framingham. Cependant, l'imprécision diagnostique concernant la nature hémorragique ou ischémique des AVC peut contribuer au manque d'homogénéité des résultats pour cet évènement critique.

Une étude suédoise de 1993, tenant compte des différentes étiologies des accidents cérébraux observés, a montré une diminution de 30 à 40 % du risque d'accidents vasculaires cérébraux, surtout lors d'une association estro-progestative utilisée relativement tôt après le début de la ménopause (73bis). Le débat reste donc ouvert.

Le consensus actuel préconise qu'un progestatif soit co-administré avec l'estrogène afin de diminuer le risque de cancer du sein ou de l'endomètre, sauf pour les femmes hystérectomisées. C'est pour cette raison que les études plus récentes s'intéressent aux effets des associations estroprogestatives sur le risque vasculaire.

L'effet de l'association estroprogestative sur l'évolution des facteurs de risque vasculaire a été analysé par Nabulsi et coll. en 1993 (74). Les résultats montrent que les femmes bénéficiant d'une hormonothérapie par estrogène seul ou en association ont un taux de HDL significativement plus important que les groupes non traités ou traités transitoirement, mais un taux de LDL, de fibrinogène et d'antithrombine III plus bas. Ces données sont indépendantes du type de traitement, estrogène seul ou estroprogestatif.

Dernièrement, l'étude Pepi (75), randomisée, en double aveugle, conduite chez des femmes sans antécédent coronarien, confirme l'effet favorable du traitement hormonal sur les facteurs de risque vasculaire. Les résultats montrent que l'estrogène seul et l'estrogène associé à la progestérone micronisée entraînent une élévation du taux de HDL cholestérol considéré comme le déterminant le plus important de la cardio-protection chez la femme (réduction de 20 à 25 % du risque d'accident coronarien). Cette étude permet de conclure à un effet protecteur de l'association sur l'évolution des facteurs de risque avec une probable extension à un effet cardio-protecteur.

Les résultats sont semblables pour l'étude Framingham.

Si à partir de la réduction des facteurs de risque, les responsables de l'étude Pepi postulent que l'hormonothérapie substitutive pourrait diminuer les affections coronaires chez les femmes ménopausées, aucune conclusion définitive ne pourra certainement être tirée avant 5 à 10 ans (53).

Remarque : En l'absence de données plus précises, il n'est pas possible d'accorder la même efficacité cardio-protectrice aux estrogènes dispensés par voie locale : Oestrogel, Estraderm TTS....(75)

Les cardiologues sont souvent sollicités par les médecins généralistes ou les gynécologues sur l'existence d'éventuelles contre-indications à la prescription du THS.

Le bon sens et la pratique, mais non les résultats de grands essais thérapeutiques qui font encore défaut, permettent d'établir des règles de prescription. Aussi, les affections où existe un risque thrombotique constituent-elles des contre-indications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque sévère, infarctus récent ou épisode d'angor instable datant de moins de 3 mois). Cependant, les autres affections cardiovasculaires comme les antécédents d'infarctus et l'angor stable ainsi qu'une insuffisance cardiaque modérée et stabilisée ne constituent pas de contre-indications. Des précautions d'emploi sont alors nécessaires où la prudence s'impose.

Quant à l'hypertension artérielle, qui est en fait le problème le plus fréquent, si elle est bien contrôlée, elle ne constitue plus une contre-indication à l'hormonothérapie substitutive. Il est cependant préférable d'avoir recours à des estrogènes par voie percutanée qui pourraient diminuer le niveau tensionnel. Seule l'hypertension sévère non équilibrée reste une contre-indication (53).

Conclusion

Nous possédons actuellement de nombreux arguments, bien que non formels, pour penser que le THS possède une action favorable cardiovasculaire et mérite d'être largement prescrit chez les femmes ménopausées en l'absence de ces rares contre-indications.

Une conduite à tenir schématique peut être actuellement proposée. Il semble logique de débiter le traitement substitutif dès l'apparition d'une ménopause confirmée, en associant à l'estrogène un traitement séquentiel par progestatif chez les femmes n'ayant pas subi une hystérectomie. Chez les femmes sans facteur de risque cardiovasculaire, un estrogène par voie orale peut éventuellement être utilisé, alors que chez les femmes avec facteur de risque, il semble préférable d'utiliser un estrogène naturel par voie percutanée. La durée optimale du traitement reste cependant à déterminer.

Il n'est donc pas possible de conclure définitivement sur l'intérêt du THS dans la prévention des cardiopathies chez la femme, acte de prévention active, par un ajout thérapeutique.

Cinq à sept ans de traitement sont certainement dénués de risque important s'il n'existe pas de facteur de risque mammaire. Au-delà, les avantages cardiovasculaires existent-ils toujours ? Sont-ils suffisants pour contrebalancer l'augmentation du risque relatif de cancer du sein ? Ce style de question sera résolu après 2005. Ainsi, n'avons-nous pas actuellement de preuve du bénéfice réel du traitement de la ménopause, au-delà de sept à dix ans de traitement. Mais, il est licite, à ce jour, de le proposer éventuellement au-delà de cette période, s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaire et à condition qu'il n'existe aucun facteur de risque mammaire (76).

8. THS et cancer

8.1. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. A 50 ans, une femme a près de 10 % de risque de développer un cancer pendant le reste de sa vie. Ce risque apparaît multiplié par deux si un proche parent (mère ou soeur) a eu un cancer du sein. La probabilité pour la femme de la cinquantaine de développer ultérieurement un cancer est alors de 20 %. Aussi, la moindre éventualité d'augmenter encore ce risque peut-elle poser problème.

Si la plupart des études épidémiologiques publiées n'indiquent pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes suivant une HS (hormonothérapie substitutive) de courte durée, il n'en est plus de même au-delà de 5 à 10 ans de traitement. Malgré quelques discordances, la majorité des études publiées (77) aboutit à une légère augmentation du risque. Mais, cette discrète élévation disparaît 2 à 5 ans après l'arrêt de l'HS.

Il existe plusieurs explications à ce phénomène :

- un meilleur dépistage des femmes traitées,

Dans l'étude des infirmières de Boston, celles-ci avaient eu 12 % de mammographies supplémentaires par rapport aux femmes non traitées (83).

- une très légère augmentation réelle du risque de cancer du sein,

- une stimulation de la croissance de petites tumeurs préexistantes, qui seraient ainsi dépistées plus tôt que celles évoluant spontanément.

Une récente méta-analyse a confirmé qu'une ménopause précoce induit un discret effet protecteur et qu'en revanche une ménopause tardive augmente légèrement le risque de cancer ; une HS jouerait ni plus ni moins le rôle d'une ménopause tardive. Dans la récente méta-analyse précitée, le risque spontané de cancer du sein, au-delà de 60 ans, a été estimé à 45 pour 1000 femmes.

Après 5 ans d'HS, deux cas supplémentaires pourraient être attribuables à l'HS, 6 après 10 ans, 12 après 15 ans. On constate donc une augmentation du risque pour les durées d'utilisation supérieures à 10 ans. Il est important d'insister sur le fait que les tumeurs dépistées chez les femmes sous HS au moment du diagnostic sont dans l'ensemble mieux différenciées et de taille réduite, s'accompagnant moins souvent d'envahissement ganglionnaire, donc de meilleur pronostic (65).

Le taux de survie sans rechute et sans métastase semble également meilleur et la mortalité par cancer apparaît diminuée, bien que les résultats publiés soient parfois discordants.

Les méta-analyses récentes montrent que la faible augmentation de cancer du sein est essentiellement liée à des traitements de longue durée et à de fortes doses d'estrogènes en monothérapie. Le risque de cancer induit par le THS est donc directement lié à la durée du traitement.

THS chez une femme antérieurement traitée pour un cancer du sein

C'est le profil de la patiente (facteurs de risque vasculaire, osseux, mammaire, utérin) et la demande de la patiente (qualité de vie) qu'il faudrait évaluer chez la femme ayant eu un cancer du sein pour peser les risques et les bénéfices potentiels du THS. Ainsi, une patiente coronarienne connue ayant eu un cancer du sein de bon pronostic ne peut être considérée de la même façon qu'une patiente sans risque vasculaire (78). Si la symptomatologie de la ménopause est une préoccupation majeure des patientes, des arguments forts plaident en faveur de l'intérêt du THS (90).

Pourtant, les effets bénéfiques sont contrebalancés par cette augmentation discrète du risque de cancer du sein après 5 ou 7 ans de traitement, risque qui augmente avec la durée du traitement.

"De nombreuses patientes aux antécédents de cancer demeurent réticentes au traitement hormonal" déplore le docteur Rena Vassipoulou Sellin (Anderson Cancer Center, Houston, Etats-Unis). Pourtant, l'étude prospective qu'elle mène au Texas a permis d'inclure 100 femmes et, pour l'instant, aucune récurrence n'a été diagnostiquée.

La première étude prospective française conduite par l'équipe du Professeur Michel Marty (Hôpital Saint-Louis, Paris) va également dans ce sens : trois récurrences locales ont été diagnostiquées et traitées sur 99 femmes présentant une ménopause sévère, aux antécédents de cancer et bénéficiant d'un THS.

Malgré l'absence de fondement scientifique validé, l'hormonothérapie demeure une contre-indication dans ce contexte. Dans l'avenir, et preuves scientifiques à l'appui, le cancer du sein ne pourrait être qu'une précaution d'emploi à l'utilisation des estroprogestatifs (90).

Ces données ont amené l'industrie pharmaceutique à proposer dès à présent des alternatives au traitement hormonal de la ménopause efficaces sur l'os et le système cardiovasculaire. Celles-ci, en fait, sont des dérivés du tamoxifène anti-estrogène de première génération, à action estrogénique sur l'os et les vaisseaux et à action anti-estrogénique là où les estrogènes sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires, c'est-à-dire sur l'utérus (à la différence du tamoxifène) et sur le sein.

Le raloxifène est le premier composé de cette lignée. La comparaison de ses effets biologiques avec ceux de l'estradiol est actuellement en cours (77).

Les anti-estrogènes sont encore appelés "modulateurs spécifiques de l'activité du récepteur aux estrogènes" de par leur action agoniste ou antagoniste de celle des estrogènes sur différents tissus. On conçoit aisément l'intérêt qui s'attache à leur étude en post-ménopause (79).

8.2. Cancer de l'endomètre

L'utilisation des estrogènes seuls dans le traitement de la ménopause multiplie par 4 le risque de cancer de l'endomètre et l'association à un progestatif augmente ce risque seulement à 1,4, le risque étant supérieur lorsque la durée du traitement par les progestatifs dans le mois est inférieure à 10 jours. En effet, ce risque semble être dépendant du nombre de jours de prise d'un progestatif par cycle, diminuant au-dessus de 10 jours.

Une étude (80) a démontré que le risque de cancer de l'endomètre augmente avec la durée totale du traitement, au-dessus de 5 ans, même lorsque les progestatifs sont pris plus de 10 jours par mois (81).

8.3. Cancer du colon

Il a été constaté qu'une HS induit un effet protecteur de 50 % environ. Le risque relatif est de 0,52 dans cette dernière étude, venant ainsi confirmer des travaux publiés antérieurement (82).

9. Mortalité et THS

La diminution de la mortalité chez les femmes recevant un THS de la ménopause avait déjà été rapportée, mais il semblait qu'il ait pu y avoir un biais de recrutement et en particulier que les femmes traitées aient été en meilleure santé.

Dans l'étude de Grostein, le bénéfice apporté par le traitement substitutif est confirmé surtout chez les femmes à risque cardiovasculaire. Mais, cette diminution s'atténue après 10 ans de traitement, alors que la mortalité cardiovasculaire reste basse parce que le cancer du sein augmente de fréquence. Après 10 ans de traitement, il paraît donc opportun de s'interroger sur la poursuite du traitement en pesant les bénéfices et les risques et en se rappelant que les femmes traitées sont mieux surveillées (83, 83bis).

Toutes les études épidémiologiques ayant porté sur les relations HS-mortalité ont permis d'aboutir à la même conclusion : la mortalité diminue chez les femmes traitées par rapport aux femmes du même âge ne prenant pas d'HS. Une seule restriction à ces constatations, la diminution de la mortalité induite par l'HS s'estompe avec la durée du traitement en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein.

Cet effet protecteur disparaît très vite, en 3 ans environ, après l'arrêt du traitement, probablement en raison de la disparition rapide de l'effet protecteur cardiovasculaire.

En revanche, il est intéressant de constater que la diminution de mortalité observée sous HS est encore plus prononcée lorsqu'existent des facteurs de risque : âge, obésité, facteurs de risque cardiovasculaire (65).

L'adjonction d'un progestatif de synthèse diminue encore le risque relatif de décès global (65).

10. Coût du THS (84)

A l'heure de la maîtrise des dépenses de santé, tout le monde cherche à comprendre les coûts d'une pathologie mais, ni le malade ni le médecin ne sont habitués à prendre en compte la donnée économique. Il ne suffit plus maintenant de savoir qu'une intervention est efficace. Il faut s'assurer que, pour un coût donné, cette intervention est la plus efficace possible : l'analyse du coût implique une articulation entre les coûts et les effets obtenus.

Qu'en est-il de la détermination du coût de la ménopause traitée ou non traitée?

Le concept de la ménopause considérée comme une maladie à traiter s'est développé parallèlement à la diffusion des estrogènes et ne peut être isolé des enjeux économiques considérables que représente la prise en charge médicale de celle-ci.

La population concernée

Le nombre de femmes de plus de 50 ans susceptible de subir les conséquences à un moment ou à un autre de la ménopause est actuellement de 9,5 millions. On estime à environ 275 000 le nombre moyen annuel de femmes ménopausées.

Les conséquences sur la santé

Certains troubles sont directement générés par la ménopause et rapidement améliorés par le THS (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, insomnies, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale). D'autres conséquences sont tardives et de pronostic plus sévère, entraînant une morbidité et une mortalité coûteuse. Ce sont les accidents cardiovasculaires et l'ostéoporose. Or, les études ont confirmé la prévention probable de ces deux pathologies par le THS.

10.1. Coût direct du THS

On a estimé à 2 800 000 le nombre de consultations pour ménopause en 1990. Il a augmenté de 32 % par rapport à 1985. 90 % de ces consultations s'accompagnent d'une prescription (47 % en 1985).

Le coût de ces prescriptions est estimé entre 1000 et 1700 F selon les études. Il comprend les produits et le supplément de surveillance lié à la prévention (mammographie, bilans complémentaires, consultations de spécialistes):

soit en 1990, pour 8 % des femmes ménopausées traitées, environ 1 milliard de Francs.

Le coût théorique du traitement pour toutes les femmes de plus de 50 ans serait de 16 milliards. Ces chiffres constituent le coût direct. Il n'est donc pas tenu compte des coûts indirects qui constituent les risques potentiels du traitement : la persistance des pathologies bénignes de l'utérus, et surtout le coût engendré par la possible augmentation des cancers du sein.

10.2. Les coûts liés aux pathologies de la ménopause :

Quelle est la part que l'on peut éviter par le traitement ?

Il faut alors faire la part du coût qui revient à l'absence du traitement et celle qui apparaît avec le traitement. Si toutes les femmes étaient traitées on pourrait éviter :

- 2 milliards 75 pour les fractures du fémur,
- 118 millions pour les poignets,
- 735 millions pour les maladies coronariennes,
- 180 millions pour les autres troubles,

soit au total 3 milliards de francs.

En bref, si toutes les femmes de plus de 50 ans étaient traitées, le traitement annuel coûterait 16 milliards de francs et les économies réalisées représenteraient 3 milliards de francs. Le bilan coût / bénéfice montre un solde négatif mais il ne suffit pas pour prendre une décision. En effet, certaines études ont essayé de calculer le nombre d'années de vie sauvées, éventuellement pondéré par la notion de la qualité de vie.

En conclusion

Le seul argument financier ne peut justifier la diffusion générale du THS mais il ne peut non plus être le seul argument contre, d'autant que ces études restent des évaluations purement comptables qui ne prennent pas en compte la souffrance évitée, l'amélioration de la qualité de vie à court et à long terme qu'apportent ces traitements et la tendance qui se confirme des avantages du THS dans la prévention des accidents cardiovasculaires, ce qui ferait apparaître un gain indéniable en terme économique. De plus, d'autres variables interviennent sur les prévisions comme la durée du traitement, sa composition, l'effet des comportements associés (régime, exercice physique). L'instauration du THS doit rester un choix éclairé des femmes.

VI. LES NOUVEAUTES EN 1998

a) ESTREVA: une forme orale (156)

Estradiol hémihydraté, 1,549mg pour un comprimé.

Le gel Estreva s'enrichit d'une forme orale, Estreva comprimés. Dosés à 1,5mg d'estradiol, les comprimés trouvent une indication dans la correction de la carence estrogénique de la femme ménopausée, ovariectomisée ou hypogonadique, ainsi que dans la prévention de l'ostéoporose, en association avec un progestatif.

Des incidents plus ou moins fréquents peuvent survenir. Certains sont sévères mais rares et conduisent à arrêter le traitement : accidents cardiovasculaire et thromboembolique, ictère cholestatique, mastopathies, tumeurs utérines, migraines. D'autres sont plus fréquents mais mineurs tels que des bouffées de chaleur persistantes, des insomnies et des saignements intermenstruels.

L'association est déconseillée avec les médicaments inducteurs enzymatiques.

Posologie : Elle est de 1 comprimé / jour, de préférence 21 à 28 jours par cycle, en association séquentielle avec un progestatif (minimum 12 jours par mois), ceci dans le but de prévenir les risques de cancer de l'endomètre.

Un examen médical est nécessaire avant et pendant le traitement.

b) **CLIMASTON**, un nouvel estroprogestatif (92)

Il s'agit du seul traitement hormonal substitutif associant :

- le 17 β estradiol, 2mg, estrogène physiologiquement le plus actif,
- la dydrogestérone, 10mg ou rétroprogestérone, isomère de la progestérone naturelle.

Climaston est indiqué dans le traitement des troubles liés à la ménopause et dans la prévention de la masse osseuse par carence estrogénique.

C'est une nouvelle association fixe séquentielle qui se distingue des autres traitements hormonaux substitutifs par la durée de la séquence estrogénique à la posologie constante dans le cycle (28 jours sur 28) d'une part, et par la durée estroprogestative (14 jours sur 28) d'autre part.

Les 2 mg de 17 β estradiol par jour contenus dans chaque comprimé constituent une dose nécessaire et suffisante pour la grande majorité des femmes.

En l'espace de 10 à 15 jours, les signes de carence estrogénique disparaissent.

"C'est aussi la dose consensuelle pour la protection osseuse" insiste le Docteur Elia.

Quant à la dydrogestérone, progestatif non androgénique bien toléré, elle assure une bonne protection endométriale.

"L'efficacité du Climaston est franche, rapide et durable" insiste le Docteur Tamara Zylbertrest. La tolérance clinique et métabolique est bonne.

Climaston est conditionné en plaquette de 28 comprimés.

Posologie : Elle est de 1 comprimé par jour, tous les jours. Cette simplicité d'emploi est sans aucun doute un atout majeur de l'acceptabilité du traitement.

c) **CLIMARA 50** Patch (157)

Estradiol hémihydraté, 3,90 mg.

Même si les femmes sont de plus en plus nombreuses à suivre un THS, l'observance est encore insuffisante : plus de la moitié des femmes décident d'arrêter le traitement avant la fin de la deuxième année.

Dans le domaine de la ménopause, les systèmes transdermiques ont, ces dernières années, révolutionné les traitements substitutifs. En effet, ils permettent d'administrer de manière régulière des doses d'estrogènes plus faibles que par la voie orale et de proposer ainsi un choix aux femmes de façon à optimiser l'observance.

Un double progrès restait à accomplir, d'une part diminuer les variations des concentrations sériques observées avec les systèmes transdermiques nécessitant un changement bi-hebdomadaire et, d'autre part, simplifier les schémas d'utilisation.

Dans un esprit d'innovation, pour relever le défi que représente aujourd'hui l'observance à long terme du THS, le laboratoire Schering met à la disposition du corps médical Climara, dispositif transdermique estrogénique hebdomadaire.

Posologie : simple et pratique, un seul patch par semaine.

Climara est disponible en un dosage, 50 μ g / 24 heures. Grâce à la nouvelle technologie de Climara, les concentrations sériques d'estradiol demeurent dans la plage physiologique pendant toute la semaine d'application du patch.

Climara allie à son efficacité des caractéristiques techniques que les femmes apprécieront : mat, souple, fin, transparent. C'est aussi le plus petit des patchs à dosage équivalent.

d) **FEMSEPT** Patch

Estradiol hémihydraté

Il s'agit d'un nouveau dispositif transdermique hebdomadaire supplémentaire.

Lipha Santé a mis à notre disposition trois dosages :

- Femsept 50 μ g par 24 heures
- Femsept 75 μ g par 24 heures
- Femsept 100 μ g par 24 heures

Femsept peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- DISCONTINU, de façon cyclique, pendant 21 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Durant cet intervalle libre, des hémorragies de privation peuvent apparaître,

- CONTINU, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans le cas où les symptômes de déficit estrogéniques se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant:

- Si Femsept est administré de façon discontinue, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol.

Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

- Si Femsept est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois.

Posologie : 1 patch par semaine.

Le traitement commence, en général, avec Femsept 50. En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels.

CHAPITRE 2

LA CONTRACEPTION ORALE

Introduction

La contraception s'est vue légalisée en France au milieu des années 70. Elle représente l'ensemble des méthodes destinées à la prévention de la grossesse. Elle concerne près de deux tiers des femmes en France. Elle est obligatoirement temporaire et réversible par opposition à la stérilisation définitive et irréversible.

I. GENERALITES

1. Différentes méthodes de régulation des naissances

Même si la contraception orale représente une majorité des cas, il existe d'autres moyens de contraception. Ce choix repose sur des critères métaboliques, d'âge et pathologiques mais aussi personnels.

1.1. La contraception orale

Elle utilise : - soit un estrogène et un progestatif,
- soit un progestatif seul.

1.2. La contraception par dispositif intra-utérin (DIU)

Le DIU représente la deuxième méthode de contraception en France. Il concerne plus de 2 millions d'utilisatrices soit 17,3 % des femmes de 18 à 49 ans. L'indice de Pearl est de 1 % années / femme traduisant ainsi une efficacité de 99 % années / femme.

La contraception par DIU est assurée par un effet antinidatoire, par son action au niveau de l'endomètre.

1.3. Les autres contraceptions

1.3.1. Contraceptions "barrières"

- le diaphragme

Il s'agit d'un dôme en latex. L'indice de Pearl est d'environ 5 % années / femme. Les capes cervicales sont des produits similaires.

- les spermicides

Diverses formes galéniques sont disponibles : ovules, comprimés gynécologiques, crèmes, gels et éponges.

Le taux d'échec varie de 0,3 à 5 % années / femme.

1.3.2. Méthodes naturelles

- le retrait

Le taux d'échec est de 17 à 25 % années / femme.

- méthode Ogino-Knaus

Elle repose sur l'abstinence lors des jours de fécondabilité théorique, du 7^e au 21^e jour du cycle. Le taux d'échec est de 15 % années / femme.

- méthode des températures

Elle repose sur l'observation du décalage thermique progestéronique qui suit l'ovulation. Les rapports sont interdits du premier jour des règles au troisième jour de l'élévation de la température. L'indice de Pearl est de 2 à 6 % années / femme. La méthode est astreignante et entachée de sources d'erreurs.

- méthode Billings

Elle repose sur l'auto-observation de la glaire cervicale. Là encore, c'est une méthode très astreignante avec des sources d'erreurs importantes. Le taux d'échec varie de 1 à 40 % années / femme.

- autodétection hormonale des périodes fertiles (Persona*)

Ce procédé permet de repérer les périodes fertiles et non fertiles par détection de l'élévation urinaire de l'estradiol 17 glucuronide E₃G et de LH. La méthode a une efficacité de 94 %.

1.3.3. Stérilisation tubaire

Elle est effectuée par coelioscopie, plus rarement par laparotomie. Le taux d'échec, variable suivant les méthodes, est estimé à 0,3 % années / femme. Elle pose un problème d'éthique car elle est considérée comme une mutilation volontaire et donc remise en question par certains médecins ou juristes.

1.3.4. Contraception masculine

Elle repose essentiellement sur l'utilisation de préservatifs. La vasectomie, méthode de stérilisation masculine, appelle les mêmes remarques que la stérilisation tubaire. L'indice de Pearl, lors d'utilisation de préservatifs ou condoms, est de 0,8 à 8 % années / femme en cas de respect des conditions d'emploi. Ils sont également un moyen efficace de lutte contre la propagation des maladies sexuellement transmissibles.

1.3.5. Contraception post-coïtale

Elle est définie comme une contraception utilisable dans les jours qui suivent un rapport pouvant être fécondant. Une prise de 2 comprimés de STEDIRIL à répéter 12 heures plus tard dans les 72 heures qui suivent un rapport sexuel non protégé, aurait un taux d'échec de 0,2 à 7,4 %.

La pose d'un DIU dans les sept jours qui suivent un rapport est possible avec un taux d'échec de 0,1 %.

Ces méthodes ne sont à employer qu'en l'absence de contre-indications.

L'utilisation de progestatifs macrodosés et d'estro-progestatifs minidosés serait également possible ainsi que l'emploi du RU 486 en contraception post-coïtale tardive (86).

2. Répartition des méthodes de régulation des naissances

| Méthode contraceptive principale utilisée par les femmes âgées de 20 à 44 ans en 1978, 1988 et 1994, d'après des enquêtes de l'INED. Les chiffres sont exprimés en pourcentage. | | | |
|---|------|------|------|
| | 1978 | 1988 | 1994 |
| Utilisent une méthode contraceptive | | | |
| Contraceptif oral | 28 | 34 | 41 |
| Stérilet | 9 | 19 | 16 |
| Préservatifs masculins | 5 | 4 | 5 |
| Retrait | 18 | 6 | 3 |
| Abstinence périodique | 6 | 2 | 4 |
| Méthodes locales féminines | 2 | 2 | 1 |
| | 68 | 68 | 68 |
| N'utilisent pas de méthode contraceptive | | | |
| Stérilisation | | 6 | 5 |
| Femmes stériles | | 3 | 2 |
| Pas de partenaire | | 11 | 10 |
| Enceintes ou souhaitant le devenir | | 11 | 12 |
| Autres | | 2 | 3 |
| | 32 | 32 | 32 |

Figure n°32. Répartition des moyens de régulation des naissances utilisés en France (96)

| | Âge au 1.1.1994 | | | | | | Ensemble 20-49 | Ensemble 20-44 |
|--|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------------------|
| | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | | |
| Proportions de femmes qui utilisent une méthode dont : | 69.5 | 68.5 | 68.6 | 71.1 | 65.1 | 44.5 | 65.0 | 68.6 |
| - pilule | 57.7 | 50.6 | 42.7 | 31.9 | 20.9 | 14.3 | 36.8 | 40.7 |
| - stérilet | 3.1 | 7.7 | 14.9 | 27.6 | 26.0 | 17.6 | 16.1 | 15.9 |
| - abstinence | 2.7 | 2.5 | 3.6 | 3.2 | 7.5 | 5.2 | 4.1 | 3.9 |
| - préservatifs | 5.0 | 5.1 | 4.5 | 5.8 | 3.5 | 3.8 | 4.6 | 4.8 |
| - méthodes féminines locales | 0.3 | 0.2 | 0.7 | 0.2 | 1.6 | 1.0 | 0.6 | 0.6 |
| - retrait | 0.8 | 2.5 | 2.1 | 2.0 | 4.7 | 2.1 | 2.4 | 2.4 |
| - méthode non précisée | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | 1.0 | 0.6 | 0.3 | 0.3 |
| N'utilisent pas de méthode | 30.5 | 31.5 | 31.4 | 29.0 | 34.9 | 55.5 | 35.0 | 31.4 |
| Ensemble | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Population (milliers) | 2 088 | 2 125 | 2 170 | 2 137 | 2 140 | 1 874 | 12 534 | 10 660 |
| <i>Effectif interrogé</i> | 496 | 518 | 549 | 563 | 470 | 348 | 2 944 | 2 596 |

Source : INED, enquête sur les situations familiales et l'emploi, mars 1994.
 Champ : femmes âgées de 20 à 49 ans, résidant en France métropolitaine.
 Lire ainsi : 69,5 % des femmes âgées de 20 à 24 ans pratiquaient une contraception au moment de l'enquête (en cas de réponse multiple, les méthodes sont hiérarchisées).

Figure n°33 : Méthode contraceptive principale utilisée en 1994 pour 100 femmes de chaque âge en pourcentage (89)

Depuis plus d'une décennie, la France se caractérise par une large utilisation de la pilule contraceptive, complétée par un recours relativement fréquent, chez les femmes de plus de 35 ans, au stérilet (87,88).

Les dernières données disponibles (enquête INED-INSEE de mars-avril 1994) confirment ces tendances.

Entre 20 et 44 ans, plus de deux femmes sur trois utilisaient une méthode contraceptive en mars 1994. La pilule venait largement en tête avec 41 % d'utilisatrices. La proportion est maximale dès 20-24 ans avec 58 % et elle décroît ensuite régulièrement. Le stérilet occupe la seconde place avec un taux d'utilisation globale de 16 %. La tendance selon l'âge est ici très différente, avec un maximum marqué entre 35 et 44 ans (environ 27 % sur l'ensemble de ce groupe d'âge). Les autres méthodes n'occupent plus qu'une place restreinte : le préservatif avec 5 % devance légèrement l'abstinence périodique avec 4 % ; le retrait, méthode traditionnelle des couples français jusque dans les années 60, n'est plus déclaré que par 2 à 3 % d'entre eux.

Depuis 1988, les préservatifs sont largement diffusés, surtout auprès des jeunes et des personnes non en couple, et comme méthode temporaire. A 20-24 ans, 59 % des femmes et 83 % des hommes y ont eu déjà recours. Près de la moitié des premiers rapports sexuels ont lieu aujourd'hui avec des préservatifs (89).

3. Critères d'une contraception satisfaisante (80,91)

Une bonne contraception doit répondre à quatre critères. Elle doit être simple, efficace, réversible donc temporaire et sans risques.

3.1. Efficacité

Elle est toujours appréciée par l'indice de Pearl (nombre de grossesses survenues chez 100 femmes exposées pendant 12 cycles). Il comptabilise, pour chaque méthode, les grossesses accidentelles au sein d'un groupe donné.

| |
|---|
| $\text{Indice de Pearl} = \frac{\text{nombre de grossesses accidentelles} \times 100 \times 12}{\text{nombre de cycles d'observation}}$ |
|---|

Cet indice est exprimé en pourcentage années / femme (% AF). Il exprime le pourcentage de grossesses par rapport aux cycles d'exposition. L'unité de temps utilisée est l'année-femme : douze cycles chez une femme, six cycles chez deux femmes, etc....

L'indice de Pearl exprimant le nombre de grossesses observées pour 100 années-femme (1200 cycles) lorsque celui-ci est égal à 3, cela signifie que dans un groupe de 100 femmes soumises pendant 1 an à un même contraceptif, on a vu survenir 3 grossesses.

3.2. Innocuité

La méthode contraceptive ne doit pas exposer une femme à des risques, à court et long termes, supérieurs aux bénéfices attendus. En effet, la contraception doit être sans risque. Il s'agit certainement du facteur le plus difficile à obtenir. L'évolution des méthodes et les recherches ont énormément progressé dans ce domaine. Une meilleure connaissance de la physiologie de la reproduction conduit à l'obtention de méthodes aussi efficaces et de moindre risque. Les incidents doivent être tolérables et peu fréquents.

3.3. Réversibilité

La méthode doit être réversible, sans inconvénient sur la fécondité et sur la descendance. La réversibilité doit être telle qu'à l'arrêt de la méthode, le couple retrouve la fertilité qui était la sienne avant la contraception.

3.4. Acceptabilité

La méthode doit être simple d'utilisation et bien acceptée pour que l'observance soit bonne. Il est donc indispensable d'établir la prescription en fonction des valeurs morales et religieuses, de la sexualité, du profil psychologique et du niveau de compréhension.

Le coût doit être tolérable. Or, la majorité des pilules de 3^{ème} génération n'est pas remboursée et leur coût est assez élevé.

II. MODE D'ACTION D'UN CONTRACEPTIF ORAL

1. Les estroprogestatifs

1.1. Les estroprogestatifs combinés

L'efficacité contraceptive des pilules combinées est assurée par trois verrous principaux (86,94) :

- le blocage de l'ovulation est contrôlé par l'effet antigonadotrope du progestatif essentiellement et dans une moindre mesure de l'éthinyl-estradiol. La prise hormonale exogène assure donc un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus avec une inhibition des sécrétions des gonadotrophines hypophysaires (diminution des pulsations de GnRH, et au niveau de l'hypophyse diminution des sécrétions de FSH et LH), et disparition des pics pré-ovulatoires et enfin sur l'ovaire avec absence de maturation folliculaire.

- l'atrophie endométriale rend l'endomètre impropre à la nidation.

- la modification du mucus cervical par des modifications biochimiques dues au progestatif, rend la glaire cervicale inapte à l'ascension des spermatozoïdes dans le canal cervical. Il s'appauvrit en acide sialique et devient visqueux et épais. On parle encore de "coagulation prématurée de la glaire cervicale"(96).

Un autre effet de moindre importance est le ralentissement de la motilité tubaire.

1.2. La pilule séquentielle (86,94)

C'est un type de pilule reproduisant un cycle menstruel normal avec prescription d'estrogènes seuls en première partie du cycle et d'une association estroprogestative en deuxième moitié du cycle.

L'effet contraceptif est dévolu aux estrogènes qui bloquent l'ovulation au niveau hypothalamo-hypophysaire ce qui nécessite une dose élevée d'estrogène.

Par conséquent, des trois verrous possibles, un seul est sollicité, le verrou hypothalamo-hypophysaire inhibant l'ovulation. Par contre, la muqueuse utérine est parfaitement préservée (pas d'atrophie) et la glaire cervicale est normale en première moitié de cycle (92).

Remarque : Les inconvénients de cette méthode sont ceux des estrogènes à doses élevées.

2. Les progestatifs seuls (86)

Il existe plusieurs méthodes faisant appel aux progestatifs seuls.

2.1. Les progestatifs normodosés (ou macrodosés) et injectables

Ils agissent par leurs propriétés antigonadotropes bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire, par leurs effets atrophiant sur l'endomètre et par modification de la glaire cervicale (96,86).

2.2. Les microprogestatifs

Ils agissent essentiellement par modification de la glaire, par un effet atrophiant endométrial variable et, dans environ 50 % des cas, par une inhibition de l'ovulation. En effet, l'ovulation survient presque normalement (92) et la muqueuse utérine garde le plus souvent ses caractéristiques cycliques. Ils exercent leur action au niveau du col utérin où ils empêchent, en principe, complètement, la formation de la glaire. Ils n'influent donc que très peu sur le mécanisme hypothalamo-hypophysaire. L'ovulation n'est pas abolie et le pic de LH persiste, bien que modifié, mais d'amplitude modérée (96).

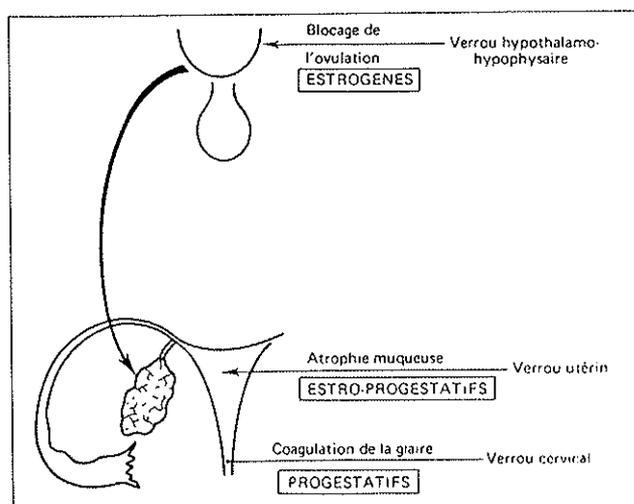


Figure n°34
Les trois verrous principaux (94).

III. PHARMACOLOGIE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Composition des pilules estroprogestatives

L'utilisation des stéroïdes en contraception orale représente la thérapeutique la plus largement diffusée dans le monde depuis plus de 25 ans et aussi l'une des plus étudiées.

Les contraceptifs oraux comportent deux types de stéroïdes, l'éthinyl-estradiol, composante estrogénique constante dont la dose varie de 20 à 50 μ g par comprimé, et des progestatifs essentiellement dérivés de la 19 nortestostérone, dérivés donc des androgènes mais modifiés de telle sorte que leur activité androgénique soit minime, responsable essentiellement de leur action antigonadotrope et anti-ovulatoire.

Les progestatifs utilisés sont (89,95) :

- des dérivés de la nortestostérone (groupe estrane):
la noréthistérone, la norgestriénone et le lynestrénol,
⇒ Progestatifs de 1^{ère} génération
- des dérivés de la progestérone (groupe prégnane) :
le lévonorgestrel et le norgestrel,
⇒ Progestatifs de 2^{ème} génération
- des progestatifs tels que le désogestrel, le gestodène et le norgestimate.
⇒ Progestatifs de 3^{ème} génération

Les premiers progestatifs utilisés pendant de nombreuses années ont donc été essentiellement le lévonorgestrel et la noréthistérone et ont été remplacés plus récemment par les progestatifs dits de 3^{ème} génération.

Remarque : Les pilules contenant un progestatif de 1^{ère} ou 2^{ème} génération sont remboursées par la sécurité sociale, ce qui n'est pas le cas de celles contenant un progestatif de 3^{ème} génération.

Les progestatifs de 3^{ème} génération revendiquent une meilleure tolérance métabolique que les progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

A part, un dérivé de la 17 hydroxy-progesterone, l'acétate de cyprotérone dans DIANE 35, qui est réservée aux états d'hyperandrogénie modérée, tous ces progestatifs ont un fort pouvoir antigonadotrope. Cependant, l'utilisation de molécules de 2^{ème} et 3^{ème} génération a permis de diminuer les effets androgéniques délétères des progestatifs de 1^{ère} génération (95).

Pharmacocinétique de l'éthinyl-estradiol

Cet estrogène de synthèse est obtenu par modification de la molécule d'estradiol sur laquelle un radical éthinyl est greffé en 17 α .

L'éthinyl-estradiol est très vite absorbé dans le tube digestif, le maximum du taux plasmatique étant atteint en 1 ou 2 heures.

Toutefois, après le premier passage hépatique, seuls 40 % de la dose administrée demeurent actifs. L'éthinyl-estradiol ainsi absorbé est rapidement sulfoconjugué, le sulfate d'éthinyl-estradiol constituant plus de 80 % de l'éthinyl-estradiol circulant dans le plasma. 95 % de l'éthinyl-estradiol plasmatique sont liés à l'albumine. La durée de vie plasmatique du produit est de 1 à 7 heures en ce qui concerne la phase de diffusion dans l'organisme et de 6 à 48 heures pour la phase d'élimination, un cycle entéro-hépatique prolongeant en effet sa durée d'action.

En conclusion, l'éthinyl-estradiol se caractérise dans l'ensemble par une absorption rapide et une durée d'action relativement longue (98).

Variations de la pharmacocinétique

Il existe des variations inter- et intra-individuelles très importantes de pharmacocinétique.

Des variations individuelles du taux plasmatique de l'ordre de 20 à 30 % ont été publiées (99) ainsi que des variations d'un pays à l'autre.

Il en est de même de la durée de demi-vie d'élimination pour laquelle Fotherby (98) avait observé que :

- chez 8 % des femmes, celle-ci était inférieure à 5 heures,
- chez 23,7 % supérieure à 30 heures,
- alors qu'elle était comprise entre 5 et 30 heures chez 67,5 % des sujets

étudiés.

L'impact clinique de variations pour un même sujet se manifeste parfois par des saignements intercurrents.

2. Composition des pilules progestatives

. Les progestatifs macrodosés

Au groupe estrane, puissant antigonadotrope mais pourvu d'effets délétères, on préfère le groupe prégnane et plus particulièrement les dérivés de la 19-norprogestérone, l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) et la promégestone (SURGESTONE), et un dérivé de la 17 OH progestérone, l'acétate de chlormadinone (LUTERAN).

L'affinité de ces molécules pour le récepteur progestéronique est élevée. Elles n'ont aucune action androgénique et ne modifient pas les bilans métaboliques.

L'administration est en général discontinuée.

. Les progestatifs microdosés

Ils font appel à des norstéroïdes. Ils sont administrés en continu au cours du cycle.

. Les progestatifs injectables

Peu répandus en France, ils sont réservés à des indications psychiatriques. Ce type de contraception fait appel aux dérivés de la 17 OH-progestérone comme l'acétate de médroxyprogestérone et la nortestostérone (95).

| Progestatifs | Nom commercial | | Mode d'administration |
|---|-------------------|-------------------|---|
| Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone | | | |
| Acétate de chlormadinone | Lutéran 5 | | <i>Per os</i> , 2 cp du 5 ^e au 25 ^e jour |
| Acétate de cyprotérone | Androcur | | <i>Per os</i> , 1 cp (50 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| Acétate de médroxyprogestérone | Dépa-provéra | | Injection, 150 mg/3 mois |
| Médrogestone | Colprone® 5 | | <i>Per os</i> , 2 cp du 5 ^e au 25 ^e jour |
| Dérivés de la 19-norprogestérone | | | |
| Acétate de nomégestrol | Lutényl® | | <i>Per os</i> , 1 cp (5 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| Promégestone | Surgestone | | <i>Per os</i> , 1 cp (0,5 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| Dérivés de la 19-nortestostérone | | | |
| Noréthistérone | Macrodosés | Microdosés | 2 cp (5 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| | Norluten | | Injection, 200 mg/3 mois |
| Acétate de noréthistérone | Noristérat | | 1 cp (10 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| | Primolut-nor | Milligydon® | 1 cp (0,6 mg) par jour en continu |
| Lynestrénol | Orgamétril | | 2 cp (5 mg) du 5 ^e au 25 ^e jour |
| | | Exluton® | 1 cp (0,5 mg) par jour en continu |
| Lévonorgestrel | | Microval® | 1 cp (0,03 mg) par jour en continu |
| Norgestriénone | | Ogylin® | 1 cp (0,35 mg) par jour en continu |

Figure n° 35 : Molécules, nom commercial et modalités d'administration des progestatifs utilisés en France pour la contraception orale (149)

IV. LES DIFFERENTES METHODES UTILISEES

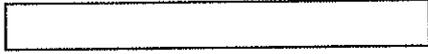
1. Les méthodes d'association

1.1. Méthode combinée

Tous les comprimés contiennent à la fois l'estrogène et le progestatif à des doses pouvant varier d'un comprimé à l'autre.

1.1.1. Pilule combinée monophasique

Chacun des comprimés de la plaquette a la même composition : même dose d'estrogène et de progestatif.

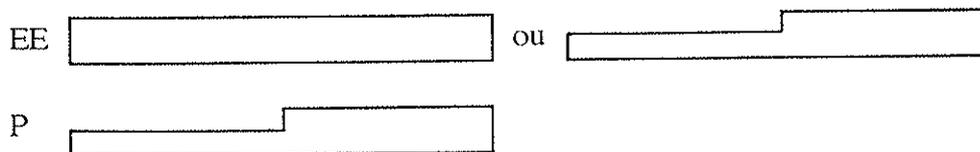
| | | | |
|----|---|----|-------------------|
| EE |  | EE | éthinyloestradiol |
| P |  | P | Progestatif |

1.1.2. Pilule combinée biphasique

Il y a deux types de comprimés dans la plaquette, avec dosage en 2 paliers du progestatif. L'estrogène est :

- toujours à la même dose,
- ou à 2 doses différentes.

Ces associations sont caractérisées par un renforcement de posologie en fin de plaquette.

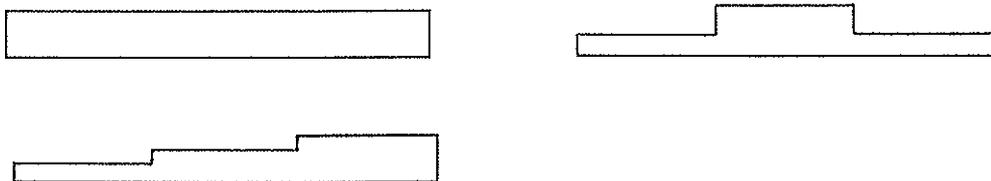


1.1.3 Pilule combinée triphasique

Il y a trois types de comprimés dans la plaquette avec une augmentation en 3 paliers de la dose du progestatif.

L'estrogène est :

- soit à la même dose dans tous les comprimés,
- soit à dose variable.



1.2. Méthode séquentielle

Les premiers comprimés de la pilule ne contiennent que de l'éthinyl-estradiol, les comprimés suivants contenant de l'éthinyl-estradiol avec un progestatif de synthèse.

Phase 1 : œstrogène seul pendant 7 jours

Phase 2 : œstrogène + progestatif pendant 15 jours



2. La contraception progestative

Il n'y a pas d'œstrogène, donc pas d'éthinyl-estradiol.

2.1. Progestatifs continus microdosés ou "micropilule"

Cela correspond à une administration quotidienne continue, c'est-à-dire tous les jours du cycle, sans interruption, d'un progestatif microdosé de synthèse.

2.2. Progestatifs discontinus macrodosés à forte dose

Les progestatifs prescrits à dose thérapeutique et pendant au moins 20 jours par cycle sont contraceptifs.

2.3. Progestatifs à longue durée d'action (progestatifs "retard")

L'injection d'une dose unique par voie I.M a un effet prolongé de plusieurs mois. Aussi, une injection d'acétate de médroxyprogestérone (DEPO-PROVERA) est efficace 3 mois.

3. L'efficacité des pilules

Elle varie en fonction des familles auxquelles elles appartiennent (86).

- Pilules combinées

L'indice de Pearl est voisin de 0,15 à 0,45 % AF pour ces estroprogestatifs, qu'ils soient normodosés ou minidosés.

- Pilules séquentielles

L'indice de Pearl est de 0,4 à 0,7 % AF.

- Progestatifs normodosés ou macrodosés

L'indice de Pearl est de 0,5 % AF.

- Progestatifs microdosés : microprogestatifs

L'indice de Pearl est de 1 à 1,6 % AF.

- Progestatifs injectables "retard"

L'indice de Pearl est de 0,5 à 1 %.

4. La classification des estroprogestatifs

Selon la dose d'éthinyl-estradiol et la répartition des doses estroprogestatives au cours du cycle, il existe plusieurs types de pilules.

Ainsi, selon le mode d'administration et la répartition des doses de l'estrogène et du progestatif, on distingue :

- les pilules séquentielles,
- les pilules combinées :
 - * monophasiques
 - * biphasiques
 - * triphasiques

En fonction de la dose d'éthinyl-estradiol, on parle de :

- pilules normodosées contenant 50 µg d'EE par comprimé,
- pilules minidosées (les plus utilisées) contenant moins de 50 µg d'EE

par comprimé.

Ce large choix de pilules permet de s'adapter au mieux aux particularités de la patiente lors d'une première prescription et de modifier éventuellement ensuite le choix thérapeutique en cas d'intolérance ou d'effets secondaires.

5. Les différentes pilules sur le marché en France

5.1. Pilules contraceptives

| Pilules normodosées à 50 µg d'éthinylestradiol | | | |
|--|--|--|--|
| Progestatif 1 ^{re} génération | Gynovlane* Millianovlar* Planor Gynophase* | Monophasique et combinée Monophasique et combinée Monophasique et combinée Pilule biphasique et combinée | 21 cp avec 50 µg EO + 2 mg ac. noréthistérone 21 cp avec 50 µg EO + 1 mg ac. noréthistérone 21 cp avec 50 µg EO + 2 mg norgestriénone 11 cp avec 50 µg EO + 1 mg ac. noréthistérone puis 10 cp avec 50 µg EO + 2 mg ac. noréthistérone |
| Progestatif 2 ^e génération | Ovanon Physiostat Stédiril* | Séquentielle Séquentielle Monophasique et combinée | 7 cp avec 50 µg EO seuls puis 15 cp avec 50 µg EO + 2,5 mg lynestrérol 7 cp avec 50 µg EO seuls puis 15 cp avec 50 µg EO + 1 mg lynestrérol 14 j 21 cp avec 50 µg EO + 0,5 mg norgestrel |
| Pilules minidosées à 30-40 µg d'éthinylestradiol | | | |
| Progestatif 1 ^{re} génération | Orthonovum Triella* | Monophasique et combinée Triphasique et combinée | 21 cp avec 35 µg EO + 1 mg ac. noréthistérone 7 cp avec 35 µg EO + 0,500 mg ac. noréthistérone , puis 7 cp avec 35 µg EO + 0,750 mg ac. noréthistérone , puis 7 cp avec 35 µg EO + 1 µg ac. noréthistérone |
| Progestatif 2 ^e génération | Miniphase* Minidril* Adépal* | Biphasique et combinée Monophasique et combinée Biphasique et combinée | 11 cp avec 30 µg EO + 1µg ac. noréthistérone , 10 cp 40 µg EO + 2 µg ac. noréthistérone 21 cp avec 30 µg EO + 150 µg lévonorgestrel 7 cp avec 30 µg EO + 150 µg lévonorgestrel, puis 14 cp avec 40 µg EO + 200 µg lévonorgestrel |
| Progestatif 3 ^e génération | Trinordiol* Cilest Cycléane 30 Minulet Moneva Varnoline Phaeva | Triphasique et combinée Monophasique et combinée Monophasique et combinée Monophasique et combinée Monophasique et combinée Triphasique et combinée | 6 cp avec 30 µg EO + 0,050 mg lévonorgestrel, puis 5 cp avec 40 µg EO + 0,075 mg lévonorgestrel, puis 10 cp avec 30 µg EO + 0,125 µg lévonorgestrel 21 cp avec 35 µg EO + 0,250 mg norgestimate 21 cp avec 30 µg EO + 0,150 mg désogestrel 21 cp avec 30 µg EO + 0,075 mg gestodène 21 cp avec 30 µg EO + 0,075 mg gestodène 21 cp avec 30 µg EO + 0,150 mg désogestrel |
| Progestatif prégnane | Triminulet Diane 35 | Triphasique et combinée Monophasique | 6 cp avec 30 µg EO + 0,050 mg gestodène, puis 5 cp 40 µg EO + 0,070 mg gestodène, puis 10 cp avec 30 µg EO + 0,100 mg gestodène 6 cp avec 30 µg EO + 0,050 mg gestodène, puis 5 cp 40 µg EO + 0,070 mg gestodène, puis 10 cp avec 30 µg EO + 0,100 mg gestodène 21 cp avec 35 µg EO + 2 mg acétate cyprotérone |
| Pilules minidosées à 20 µg d'éthinylestradiol | | | |
| Progestatif 3 ^e génération | Cycléane 20 Mercilon Harmonet Méliane | Monophasique Monophasique Monophasique Monophasique | 21 cp avec 20 µg EO + 0,150 mg désogestrel 21 cp avec 20 µg EO + 0,150 mg désogestrel 21 cp avec 20 µg EO + 0,075 mg gestodène 21 cp avec 20 µg EO + 0,075 mg gestodène |

* Pilule remboursée par la Sécurité sociale

Figure n° 36 : Classification des pilules disponibles (153).

| Pilules disponibles en France (L'astérisque désigne le remboursement sécurité sociale) | | | |
|---|---------------------------|---|--------|
| Nom de spécialité | Éthinyl-œstradiol (µg) | Progestatif | Jours |
| Pilules combinées | | | |
| Normodosées | | | |
| monophasiques | | | |
| Gynovlane * | 50 | 2 mg acétate de noréthistérone | 21 |
| Milli-anovlar * | 50 | 1 mg acétate de noréthistérone | 21 |
| Planor | 50 | 2 mg norgestriénone | 21 |
| Stéridil * | 50 | 0,5 mg norgestrel | 21 |
| biphasiques | | | |
| Gynophase * | 50 | 1 puis 2 mg d'acétate de noréthistérone | 11/10 |
| Minidosées | | | |
| monophasiques | | | |
| Cycléane 20 | 20 | 0,150 mg désogestrel | 21 |
| Harmonet | 20 | 0,075 mg gestodène | 21 |
| Méliane | 20 | 0,075 mg gestodène | 21 |
| Mercilon | 20 | 0,150 mg désogestrel | 21 |
| Varnoline | 30 | 0,150 mg désogestrel | 21 |
| Cycléane 30 | 30 | 0,150 mg désogestrel | 21 |
| Minidril * | 30 | 0,150 mg lévonorgestrel | 21 |
| Minulet | 30 | 0,075 mg gestodène | 21 |
| Moneva | 30 | 0,075 mg gestodène | 21 |
| Ortho-Novum | 35 | 1 mg noréthistérone | 21 |
| Diane 35** | 35 | 2 mg acétate cyprotérone | 21 |
| Cilest | 35 | 0,250 mg norgestimate | 21 |
| Effiprev | 35 | 0,250 mg norgestimate | 21 |
| biphasiques | | | |
| Adépal * | 30/40 | 0,150/0,200 lévonorgestrel | 7/14 |
| Miniphase * | 30/40 | 1 puis 2 mg d'acétate de noréthistérone | 11/10 |
| triphasiques | | | |
| Phaeva | 30/40/30 | 0,05/0,07/0,1 mg gestodène | 6/5/10 |
| Tri-Minulet | 30/40/30 | 0,05/0,07/0,1 mg gestodène | 6/5/10 |
| Triella * | 35/35/35 | 0,5/0,75/1 mg noréthistérone | 7/7/7 |
| Trinordiol * | 30/40/30 | 0,05/0,075/0,125 mg lévonorgestrel | 6/5/10 |
| Pilules séquentielles | | | |
| Ovanon | 50/50 | 0 ou 2,5 mg lynestrol | 7/15 |
| Physiostat | 50/50 | 0 ou 1 mg lynestrénol | 7/15 |

** Diane 35 n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la contraception.

Figure n°37 : Autre classification des pilules disponibles en France (86).

5.2. Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs

| Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs Seuls les microprogestatifs, le Primolut-Nor et les solutions injectables (sauf la Dépo-Prodasonne) ont l'indication contraception | | | |
|---|---------------------------|-------------|---------------------------------------|
| Spécialité | Nomenclature | Dosage/cp | Prescription |
| Progestatifs normodosés | | | |
| Lutényl * | Acétate de nomégestrol | 5 mg | 1 cp de J5 à J25 |
| Surgestone * | Promégestone | 0,5 mg | 1 cp de J5 à J25 |
| Lutéran * | Acétate de chlormadinone | 5 mg | 1 cp matin et soir 21 jours sur 28 |
| Colprone | Médrogestone | 5 mg | 2 cp de J4 à J24 |
| Lutométrodiol * | Diacétate d'éthinodiol | 2 mg | 2 cp par jour en continu |
| Norlutén * | Noréthistérone | 5 mg | 2 cp de J5 à J25 |
| Orgamétil * | Lynestrénol | 5 mg | 2 cp de J5 à J25 |
| Primolut-Nor * | Noréthystérone | 10 mg | 1 cp de J5 à J25 |
| Microprogestatifs | | | |
| Exluton | Lynestrénol | 500 µg | en continu |
| Microval * | L-norgestrel | 30 µg | en continu |
| Milligynon | Acétate de noréthistérone | 600 µg | en continu |
| Ogyline | Norgestriénone | 350 µg | en continu |
| Progestatifs injectables | | | |
| Dépo-Provera * | Médroxyprogestérone | 150 mg/amp. | 1 injection IM tous les 3 mois |
| Noristérat * | Noréthistérone | 200 mg/amp. | 1 injection IM tous les 3 mois |

L'astérisque désigne le remboursement Sécurité sociale.

Figure n°38 : Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs (86).

V. INCIDENTS

Les inconvénients associés à l'usage d'une pilule sont assez fréquents (10 à 40%) mais le plus souvent passagers.

- **Les nausées** voire les vomissements sont observés le plus souvent avec des pilules fortement dosées en œstrogènes. On les rencontre plutôt en début de traitement. Ils doivent faire préférer la prise le soir. S'ils persistent, il faudra diminuer la dose en œstrogènes.

- *Les mastodynies et tensions mammaires* sont le témoin d'un déséquilibre estroprogestatif avec hypercstrogénie relative. Elles sont en général mal tolérées car elles inquiètent la patiente. Elles peuvent exister dans les 3 premiers mois de prise mais doivent disparaître ensuite, sinon elles imposent un changement de pilule. Elles peuvent être soulagées en prescrivant un gel de progestérone naturelle à appliquer quotidiennement sur les seins. Si elles s'observent à coup sûr avec les pilules normodosées, elles surviennent aussi avec les minidosées.

- *La prise de poids*, si elle se produit, est habituellement modérée, 2 à 3 kg, due à l'action favorisante des estrogènes sur la rétention hydrosodée et/ou à l'effet anabolisant et orexigène possible des progestatifs norstéroïdes. Une prise de poids plus importante peut signifier un surdosage et cela nécessitera alors un changement de contraceptif. Il faut dire que cet inconvénient a pratiquement disparu avec les pilules minidosées actuelles : leur utilisation n'entraîne en général aucune variation notable de poids.

- *Les céphalées*, à distinguer des migraines vraies qui doivent faire changer de composé, surviennent souvent pendant les règles et correspondent à une hypo-estrogénie. Ces symptômes s'expliquent par la baisse brutale des estrogènes plasmatiques consécutive à l'arrêt de la pilule.

Les **migraines** restent un problème préoccupant. Certaines femmes migraineuses constateront une augmentation de la fréquence et de l'intensité de leurs douleurs dès l'utilisation de la pilule : il conviendra alors de choisir un autre moyen contraceptif. D'autres, non migraineuses, se plaindront de maux de tête douloureux successifs et répétés et d'autant plus insolites et inquiétants qu'ils n'existaient pas avant l'utilisation de la pilule. Ici aussi, il faut considérer ce symptôme comme un avertissement et utiliser une autre contraception.

Le développement des migraines dues à la pilule doit conduire, d'une manière générale, à son abandon. Les neurologues sont formels : il peut s'agir ici d'un signe avant-coureur d'accident circulatoire majeur tel l'accident vasculaire cérébral.

- *Les mycoses*

La prise d'estroprogestatifs induit une modification du pH vaginal et de sa sécrétion glyco-génique qui pourrait favoriser la survenue de mycoses vaginales. Un traitement par ovules antimycosiques viendra à bout de ces affections.

- *Des "spottings"* peuvent survenir pendant les premiers cycles du traitement. Ils ne nécessitent un changement de prescription que s'ils se développent.

Certains incidents, plus sérieux mais régressant à l'arrêt du traitement, surviennent de façon imprévisible ou parfois si l'on a outrepassé une contre-indication.

- **Une hypertension artérielle** peut être suscitée par l'action des stéroïdes sur le système rénine-angiotensine. On observe une hypertension artérielle sous pilule chez 5 % des utilisatrices. L'éthinyl-estradiol est le principal responsable, mais le progestatif semble jouer lui aussi un rôle (86).

- **Un ictère cholestatique** peut (rarement) survenir. Il est souvent précédé par un prurit.

- **Les troubles cutanés** sont induits par certaines associations trop androgéniques, à type d'acné. Le remplacement par une pilule plus estrogénique ou comportant un progestatif anti-androgénique (acétate de cyprotérone) améliore toujours la situation.

Dans de très rares cas (moins de 1 %), une pigmentation du visage, appelée Chloasma, qui s'observe chez certaines femmes enceintes peut également apparaître lors de la prise de la pilule. Cependant, on a remarqué que cette pigmentation survenait surtout chez les femmes qui en ont déjà souffert lors d'une grossesse et/ou aussi lors de prise de produits à climat progestatif dominant. Il faudra alors éventuellement changer de méthode contraceptive.

- **Une baisse de la libido et une dépression** sont parfois observées chez les patientes sous pilule à 20 µg d'EE du fait d'une hypo-estrogénie relative. Le passage à une pilule à 30 µg corrige le trouble, mais ce changement n'est pas souhaitable du fait du terrain (âge supérieur à 40 ans, fumeuse invétérée, insuffisance veineuse).

- **Une anomalie du bilan glucidique** avec diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et/ou lipidique avec surtout hypertriglycémie peut nécessiter un changement, en particulier en cas de facteur de risque cardiovasculaire associé.

En effet, les estrogènes de synthèse altèrent le métabolisme des glucides par plusieurs mécanismes :

- insulino-résistance,
- baisse du taux de la vitamine B6,
- altérations des récepteurs à l'insuline,
- perturbation du métabolisme du tryptophane

Ceci se traduit en pratique par des perturbations des épreuves d'hyperglycémie provoquée et par une élévation de l'insulinémie. Ces effets vont dans le sens d'une diminution de la tolérance au glucose. Ils apparaissent dose-dépendants et peuvent être considérablement majorés par l'adjonction d'un progestatif de synthèse androgénique en contraception orale.

L'éthinyl-estradiol augmente tous les paramètres lipidiques (triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL, VLDL avec un rapport CT / HDL conservé). Cette augmentation est proportionnelle à la dose d'éthinyl-estradiol.

Les dérivés de la 17 OH-progestérone n'ont pas d'influence sur ces paramètres ainsi que les dérivés de la 19 norprogestérone.

Les dérivés norstéroïdiques diminuent les triglycérides et le cholestérol HDL en augmentant les autres paramètres.

Les progestatifs de 3^{ème} génération ont peu d'influence sur le bilan lipidique avec pour certains une augmentation des HDL (95).

- *Les troubles de la circulation veineuse* peuvent être augmentés par la prise d'estrogènes à fortes doses. Ils peuvent ainsi avoir une influence néfaste sur le système circulatoire veineux : les varices s'aggravent, des varicosités apparaissent. Ils occasionnent aussi parfois des douleurs des membres inférieurs. Dans ces cas, le choix d'une pilule à faible dosage estrogénique fera souvent disparaître cet inconvénient.

Remarque : Rappelons que la pilule est contre-indiquée dans le cas d'un antécédent de phlébite.

- On a observé *des métrorragies* et des règles abondantes pendant les trois premiers mois de traitement. Ces problèmes semblent disparaître spontanément, sinon il sera nécessaire de changer de méthode contraceptive. En effet, l'endomètre peut être le siège d'une dysmaturation source de saignements intermenstruels voire d'une atrophie avec aménorrhée secondaire.

Certes, il peut arriver que la femme sous contraceptifs oraux ait des petits saignements, le plus souvent lors de la prise des premières plaquettes. Ils sont une conséquence du nouvel équilibre hormonal imposé par la pilule, surtout si elle est faiblement dosée. Ce n'est pas toujours lors de la prise des premières plaquettes que l'on observe parfois ces saignements, mais bien longtemps après, au bout d'un an, voire de deux ou trois ans.

Il peut y avoir deux raisons :

- . le plus souvent, la muqueuse utérine qui tapisse l'intérieur de l'utérus est devenue si fine qu'elle saigne,
- . plus rarement, il s'agira de polypes utérins ou d'irritation du col.

Ainsi, les saignements que l'on peut constater, après plusieurs mois d'utilisation, résultent-ils d'une minceur extrême de la muqueuse utérine. Le médecin, en prescrivant une dose supplémentaire d'estrogènes à prendre en même temps que la pilule pendant au moins une plaquette, fait "s'étoffer" la muqueuse utérine à une taille convenable et les saignements disparaîtront (92).

VI. ACCIDENTS

Les véritables accidents sont rarissimes quand les contre-indications sont respectées et lorsque la surveillance est correcte.

1. Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale

Le risque cardiovasculaire de la contraception hormonale est connu depuis plus de 30 ans et une série de mesures a cherché à le réduire : diminution de la posologie, utilisation de nouvelles molécules, etc...

Il était donc nécessaire de faire le point sur les effets cardiovasculaires des contraceptifs actuellement commercialisés et sur les variations en fonction des facteurs de risque individuels associés et de la composition du contraceptif. Des analyses ont été faites successivement sur les principaux accidents attribués à la contraception :

- infarctus du myocarde,
- accidents vasculaires cérébraux,
- thromboses veineuses profondes,
- embolies pulmonaires.

Malgré l'utilisation large de la contraception hormonale, l'élévation de son risque cardiovasculaire reste imprécise car on ne dispose pas d'essai randomisé fiable comportant des critères de jugement cliniques (mortalité, accident cardiovasculaire). Les connaissances reposent principalement sur des études épidémiologiques descriptives qui exposent à des biais et ne permettent pas d'établir un lien rigoureux de causalité entre la contraception hormonale et les accidents observés.

Malgré ces impressions, il est possible de dresser un tableau des accidents cardiovasculaires liés à la contraception hormonale orale (100).

1.1. Accidents coronariens : un risque très faible avant 35 ans

Dans neuf études épidémiologiques, les infarctus du myocarde et/ou les décès coronariens ont été plus fréquents chez les femmes prenant une contraception hormonale orale que chez les autres femmes, avec une différence statistiquement significative, même après ajustement selon les autres facteurs de risque (101,139).

Les données épidémiologiques sont donc en faveur d'une augmentation du risque d'accident coronarien par la contraception hormonale. Il est possible d'estimer ce risque qui se révèle modéré.

Ainsi dans une étude cas / témoins effectuée récemment en Europe par l'OMS, le risque d'infarctus du myocarde a été multiplié par 4,9 (différence statistiquement significative) en cas de contraception par estroprogestatif. Ceci correspond, compte tenu de la prévalence des infarctus du myocarde, à un risque annuel d'infarctus attribuable à cette contraception de 0,003 pour 1000 femmes traitées avant 35 ans et de 0,03 pour 1000 femmes traitées après 35 ans, en l'absence de tabagisme (101).

Le risque d'accident coronarien lié à la contraception hormonale ne semble pas persister après arrêt du traitement : les études épidémiologiques n'ont pas montré de corrélation statistique entre les accidents coronariens et la prise antérieure d'une contraception hormonale arrêtée depuis plusieurs années (101,139,140). La puissance statistique de ces études permet d'écarter un risque résiduel important après arrêt du traitement.

Davantage de risque en cas de tabagisme ou d'HTA

Dans la plupart des études épidémiologiques, le risque d'accident coronarien lié à la contraception hormonale a été nettement plus élevé chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque : tabagisme, hypertension artérielle, antécédent d'hypertension gravidique, âge supérieur à 35 ans (101, 139, 141).

Le tabagisme est le principal facteur de risque d'infarctus chez les femmes jeunes (101, 141). Dans l'étude faite par l'OMS, en Europe, le risque d'infarctus a été multiplié par 11 en cas de tabagisme (plus de 10 cigarettes par jour) sans contraception hormonale et par 87 en cas d'association tabagisme + contraception hormonale (différences statistiquement significatives). Ceci correspond à un risque annuel d'infarctus du myocarde attribuable à l'association tabagisme + contraception hormonale de 0,03 pour 1000 avant 35 ans et de 0,4 pour mille après 35 ans (101).

Dans cette étude, le risque d'infarctus du myocarde a été multiplié par 5 en cas d'hypertension artérielle sans contraception hormonale, par 68 en cas d'association hypertension artérielle + contraception hormonale, et par 9 en cas de contraception hormonale prise sans surveillance de la pression artérielle, ces différences étant statistiquement significatives (101).

On ne dispose pas d'étude fiable du risque coronarien de la contraception hormonale chez les femmes présentant un diabète ou une hypercholestérolémie (102). Cette étude cas/témoins n'a pas montré de corrélation statistique entre infarctus du myocarde et la prise antérieure d'une contraception hormonale, chez des femmes présentant une hypercholestérolémie (100). Mais, la puissance statistique de cette étude est faible, si bien que l'on ne peut éliminer un risque résiduel modéré.

On connaît seulement l'effet de ce traitement sur la glycémie et sur la concentration plasmatique des lipides.

Pas de différence validée entre les contraceptifs estroprogestatifs actuels

On ne dispose pas d'essai comparant différents contraceptifs hormonaux en termes d'accident coronarien.

Dans une étude cas/témoins effectuée dans les pays pauvres, les infarctus du myocarde ont été plus fréquents de façon statistiquement significative avec les contraceptifs estroprogestatifs normodosés (50µg d'éthinyl-estradiol) qu'avec les estroprogestatifs minidosés (101). Mais, cette différence n'a pas été retrouvée dans trois autres études cas/témoins effectuées en Europe.

On ne dispose pas d'analyse fiable du risque coronarien de la contraception par estroprogestatif contenant un progestatif de troisième génération ou par progestatif seul microdosé ou normodosé (101, 141, 142).

En somme, il existe une augmentation modérée du risque d'accident coronarien chez les femmes traitées par la contraception hormonale.

Le risque d'accident coronarien attribuable à la contraception hormonale est plus élevé chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque, principalement tabagisme et hypertension artérielle. Il n'est pas possible de distinguer le niveau de risque d'accident coronarien selon le dosage des contraceptifs ou selon le type de progestatif.

1.2. Accidents vasculaires cérébraux : un risque actuellement très faible

Dans la majorité des études épidémiologiques, les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents de façon statistiquement significative chez les femmes prenant une contraception hormonale que chez les autres femmes (106, 108, 109, 114). Mais, la corrélation statistique entre contraception hormonale et accidents vasculaires cérébraux n'a pas été retrouvée dans trois des sept études effectuées depuis moins de 10 ans et le risque d'accident cérébrovasculaire lié à la contraception hormonale paraît plus faible dans les études effectuées récemment en Europe et en Amérique du Nord que dans les études plus anciennes (103, 105).

Dans l'étude cas/témoins faite récemment en Europe, par l'OMS, le risque d'accident cérébrovasculaire a été multiplié par 2,7 (différence statistiquement significative) en cas de contraception par estroprogestatif normodosé en estrogène (50 μ g d'éthinyl-estradiol), ce qui correspond à un risque annuel d'accident cérébrovasculaire attribuable à cette contraception de 0,08 pour 1000 femmes de 35 ans (106).

Dans cette étude, le risque a été encore plus faible pour les femmes plus jeunes et avec les contraceptifs minidosés (106).

A l'exception de deux études anciennes concernant des contraceptifs fortement dosés, les études épidémiologiques n'ont pas montré de corrélation statistique entre les accidents vasculaires cérébraux et la prise passée d'une contraception hormonale arrêtée depuis plusieurs années. Le risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception hormonale ne semble pas persister après son arrêt (103 à 111).

Accidents neurologiques hémorragiques et ischémiques

Dans les études épidémiologiques anciennes, les accidents neurologiques ischémiques et hémorragiques ont été corrélés à la prise d'une contraception hormonale (108,111). Mais, dans les études récentes faites en Europe et en Amérique du Nord, cette corrélation statistique n'a pas été retrouvée dans les accidents hémorragiques (hémorragies méningées et hématomes intracérébraux) qui représentent la majorité des accidents vasculaires cérébraux mortels des jeunes femmes.

Cette diminution du risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception hormonale peut être attribuée au respect des contre-indications et notamment de l'hypertension artérielle, à la réduction du risque spontané des populations étudiées, voire à l'utilisation de contraceptifs minidosés en estrogènes (103, 104, 106).

Les accidents neurologiques par thrombose veineuse cérébrale sont beaucoup plus rares. Ils pourraient aussi être favorisés par la contraception hormonale, mais on ne dispose pas d'étude fiable à ce sujet (103,112,113).

Rôle déterminant de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral chez la femme jeune, et, dans plusieurs études épidémiologiques, le risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception a été nettement plus élevé en cas d'HTA (103, 104, 106, 107, 114).

Dans l'étude cas/témoins faite en Europe par l'OMS, le risque d'accident vasculaire cérébral a été multiplié par 5 en cas d'hypertension artérielle sans contraception hormonale, et par 10 en cas d'association HTA + contraception hormonale (différences significatives) (106, 107). Le risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception hormonale augmente aussi avec l'âge (106, 107).

Dans une étude cas/témoins, le risque d'accident vasculaire cérébral a été multiplié par 6 en cas de diabète, par 10 en cas d'association diabète + contraception hormonale orale, par 5 en cas d'antécédent d'accident thrombo-embolique non cérébral et par 16 en cas d'association contraceptive hormonale orale + antécédent d'accident thrombo-embolique, différences statistiquement significatives (115).

Le tabagisme augmente aussi le risque d'accident vasculaire cérébral chez la femme mais moins que l'hypertension (103,104,106 à 111). Dans la majorité des études épidémiologiques, le risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception hormonale orale a été modérément augmenté en cas de tabagisme (103, 106 à 108, 111).

On ne dispose pas d'étude fiable du risque cérébro-vasculaire de la contraception hormonale chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque (antécédent d'hypertension gravidique...).

Un risque possible chez les migraineuses

Dans une étude cas/témoins, le risque d'accident neurologique ischémique a été multiplié par 3,7 en cas de migraine sans contraception hormonale et par 13,9 en cas d'association migraine + contraception hormonale (différence statistiquement significative) (110).

Mais deux autres études cas/témoins ayant une puissance statistique modérée n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les femmes migraineuses et les femmes non migraineuses pour le risque d'accident cérébro-vasculaire lié à la contraception hormonale (115).

Les femmes migraineuses ont donc probablement un risque d'accident cérébro-vasculaire un peu plus élevé que les femmes non migraineuses et la contraception hormonale augmente encore un peu ce risque. Mais, au total, le risque final reste faible (115,116).

Par ailleurs, on ne connaît pas le risque d'accident neurologique en cas de céphalées ou de migraines induites par la contraception hormonale (117).

Tabac, pilule et migraine (116)

L'hypothèse d'un lien entre infarctus cérébral et migraine émerge d'une étude publiée en 1993 et conduite par C.Tzourio (110). Allant plus loin dans leur étude, ils ont analysé le rôle de deux facteurs de risque hypothétiquement proposés dans leur première étude de 1993 : la consommation de tabac et la prise de contraceptifs oraux.

Une consommation supérieure à un paquet par jour chez les migraineuses multiplie le risque d'infarctus cérébral par dix par rapport aux non migraineuses qui ne fument pas.

La prise de contraceptifs oraux est associée à un risque proche de 14 chez les migraineuses lorsqu'elles sont comparées aux non migraineuses ne prenant pas de contraceptif oral. A ce propos, il est à noter que plus les pilules sont dosées en estrogène, plus le risque est élevé.

Moins de risque avec les contraceptifs minidosés

Dans plusieurs études épidémiologiques, le risque d'accident neurologique ischémique a été plus faible avec les contraceptifs estroprogestatifs minidosés, moins de 50µg d'EE, qu'avec les autres estrogènes (107 à 109).

Une étude cas/témoins n'a pas montré de différence statistiquement significative pour le risque d'accident neurologique ischémique en fonction du type de progestatif associé à l'éthinyl-estradiol, qu'il s'agisse d'un progestatif de 1^{ère}, de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération (114).

Les études épidémiologiques ne permettent pas d'évaluer le risque cérébro-vasculaire de la contraception par progestatif seul minidosé ou normodosé (106, 107,109,110). Il n'a été pris en compte que 21 accidents neurologiques chez des femmes prenant une contraception par progestatif seul sans indication du dosage.

En somme, il existe une augmentation modérée du risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes traitées par contraception hormonale. Le risque annuel attribuable à cette contraception est de 0,08 pour 1000 à 35 ans.

Le risque d'accident vasculaire cérébral attribuable à la contraception hormonale est plus élevé chez les femmes ayant d'autres facteurs de risques, principalement en cas d'HTA, également en cas de diabète ou en cas d'antécédent d'accident thrombo-embolique. Le risque d'accident vasculaire cérébral est plus faible avec les contraceptifs contenant moins de 50 µg d'EE.

1.3. Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Ce sont des accidents habituellement moins graves que les accidents coronariens et cérébraux.

Dans presque toutes les études épidémiologiques, les thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires ont été plus fréquentes de façon statistiquement significative chez les femmes prenant une contraception hormonale que chez les autres femmes (102, 111, 118, 120 à 124).

Dans quatre études épidémiologiques récemment publiées en Europe, le risque de thrombose veineuse profonde a été multiplié par 2,7 à 4,5 en cas de contraception hormonale (102,123), ce qui correspond à un risque annuel estimé entre 0,06 et 0,37 pour 1000 femmes (102,121,125, 126-8). Une méta-analyse des études épidémiologiques a montré des chiffres comparables (124).

La mortalité par embolie pulmonaire a été très faible dans ces études (entre 0,005 et 0,015 pour 1000 par an) (127,129).

Plusieurs études épidémiologiques ont conclu que le risque de thrombose veineuse profonde lié à la contraception hormonale ne persistait pas après arrêt du traitement (111, 120, 125, 126).

Un risque un peu plus élevé en cas d'obésité (137)

Dans une étude cas/témoins effectuée récemment en Europe, le risque de thrombose veineuse profonde a été multiplié par 1,5 en cas d'obésité sans contraception hormonale et par 7 en cas d'association obésité + contraception hormonale (différences statistiquement significatives) (120).

Dans cette étude, le risque spontané de thrombose veineuse profonde a été augmenté de façon statistiquement significative en présence de varices, mais on ne dispose pas d'étude sur le risque de la contraception hormonale chez les femmes présentant des varices (120).

On ne connaît pas le risque de la contraception hormonale chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque de thrombose veineuse profonde : antécédents personnels de thrombose veineuse, chirurgie récente, cardiopathie rhumatismale.

Dans une étude cas/témoins, le risque de thrombose veineuse profonde lié à la contraception hormonale a été plus élevé chez les femmes ayant des antécédents d'hypertension artérielle gravidique (120).

Dans les études épidémiologiques, le risque de thrombose veineuse profonde lié à la contraception hormonale n'a pas varié selon l'âge, le tabagisme ou la présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, à la différence de ce qui a été démontré pour les risques d'accidents coronariens et cérébro-vasculaires (102,120,130).

Davantage de risques en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse ou d'anomalie héréditaire de l'hémostase

Dans une étude cas/témoins, le risque de thrombose veineuse profonde a été multiplié par 2,9 en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse profonde et par 10 à 20 en cas d'association antécédent familial de thrombose veineuse + contraception hormonale (différences statistiquement significatives) (130).

Dans cette étude, une anomalie héréditaire de l'hémostase a été retrouvée chez 17 % des femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde. La plus fréquente de ces anomalies héréditaires favorisant les thromboses veineuses profondes est une mutation du facteur V, dite mutation de Leiden, qui provoque une résistance à la protéine C activée (102,130,131).

Dans une étude cas/témoins, le risque de thrombose veineuse profonde a été multiplié par 7 chez les femmes porteuses de la mutation et prenant une contraception hormonale, ce qui correspond, dans ce dernier cas, à un risque annuel de thrombose veineuse profonde d'environ 3 pour 1000 (102).

Les autres anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase connues sont beaucoup plus rares et exposent aussi à un risque accru de thrombose veineuse profonde, en cas de contraception hormonale (119,131,132).

Un risque discuté pour les progestatifs seuls

Le risque de thrombose veineuse profonde lié à la contraception par progestatif seul reste discuté et les rares études disponibles ne différencient pas les progestatifs microdosés ou normodosés.

Une étude cas/témoins a montré un risque plus élevé avec les progestatifs seuls qu'en l'absence de contraception hormonale, risque multiplié par 3 environ (123). Mais ce risque n'a pas été observé dans une autre étude cas/témoins et dans une étude de cohorte. Compte tenu de la puissance statistique limitée de ces deux dernières études, leurs résultats non statistiquement significatifs sont compatibles avec une augmentation modérée du risque de thrombose veineuse profonde par les progestatifs seuls (120,121).

Davantage d'accidents avec les progestatifs de 3^{ème} génération (138)

Le risque de thrombose veineuse profonde dépend aussi de la nature de la contraception hormonale. Le rôle de la dose d'estrogène est discuté. (120,123) Pour le progestatif, il ne semble pas y avoir de différence importante entre les progestatifs de 1ère ou de 2^{ème} génération (120).

Par contre, dans cinq des six études épidémiologiques ayant étudié des contraceptifs estroprogestatifs contenant un progestatif de 3^{ème} génération, désogestrel ou gestodène, le risque de thrombose veineuse profonde a été plus élevé avec ces contraceptifs : risque multiplié par 1,5 à 2,6 par rapport aux estroprogestatifs contenant un progestatif de deuxième génération, différences statistiquement significatives (112, 122, 123, 125, 128, 130, 133, 134). Pour le norgestimate, progestatif classé dans la 3^{ème} génération, mais métabolisé en levonorgestrel, on ne dispose que d'une étude aux résultats non statistiquement significatifs (123).

Les estroprogestatifs contenant un progestatif de 3^{ème} génération exposent donc probablement à un risque plus élevé de thrombose veineuse profonde que les autres estroprogestatifs, mais on ne peut parler de certitude en l'absence d'essais comparables (123, 135,136).

Enfin, sans doute, une étude prospective et randomisée entre pilules de 2ème et 3ème génération évitant les biais de prescription permettrait d'évaluer les risques respectifs.

Contraception estroprogestative et pathologies cardiovasculaires : la fin d'une polémique sur la troisième génération ? (155)

Dès le début des années 60, il devient évident que la contraception orale (CO) estroprogestative augmente les risques cardiovasculaires, thrombo-emboliques veineux (TEV), d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). La modification des comportements médicaux, la baisse des doses d'éthinyl-estradiol et l'utilisation des progestatifs non androgéniques rendent les prescripteurs confiants quant à une diminution ultérieure de ces risques.

Fin 1995 et début 1996, quatre publications remettent en cause cet optimisme, montrant que les pilules de 3^{ème} génération doublent le risque de TEV comparées aux pilules de 2^{ème} génération.

Depuis, la réanalyse des données a permis de mettre en évidence que les facteurs de risque de thrombose sont augmentés chez les utilisatrices de contraception orale de troisième génération, mais surtout, que ces utilisatrices, à l'inverse de celles utilisant les pilules de deuxième génération, sont précisément celles qui n'ont pas eu l'occasion de révéler une thrombophilie latente et sont donc plus à risque de l'exprimer lors de la prise de ces CO de troisième génération.

La prise en compte de ces données annihile toute différence de risque de TEV entre utilisatrices de CO de 2^{ème} et 3^{ème} génération.

Par ailleurs, et bien que les facteurs de risque (tabagisme en particulier) soient concentrés chez les utilisatrices de CO de 3^{ème} génération, il apparaît que le risque d'IDM est moindre chez les utilisatrices de ces dernières pilules par rapport aux utilisatrices de pilules de 2^{ème} génération. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'il existe un facteur de risque, comme le tabagisme. Aucune différence de risque n'apparaît actuellement pour les AVC.

Le rapport bénéfice/risque de quelque thérapeutique que ce soit, ne peut être apprécié que de façon globale et comparative. Quel est l'intérêt, par exemple, de viser une minimisation du risque de phlébite, pathologie d'évolution généralement bénigne, au prix d'un accroissement du risque d'infarctus du myocarde ?

En médecine, et plus encore en recherche clinique, il est essentiel de distinguer les faits et l'interprétation. En l'occurrence, personne ne conteste que chez les femmes sous CO de 3^{ème} génération, le risque d'accident thrombo-embolique soit légèrement augmenté : le débat porte sur les causes de cette augmentation. Les résultats engrangés depuis deux ans laissent penser que cette augmentation du risque n'est pas imputable à une propriété pharmacologique particulière de ces pilules mais bien plutôt aux caractéristiques de la population exposée à ces nouveaux composés.

Remarque : Ceci montre aussi les dangers d'une confusion entre association et explication et illustre les situations auxquelles on aboutit lorsque des hypothèses mécanistiques "in vitro" sont invoquées pour combler les failles de la connaissance épidémiologique. Aucune des questions méthodologiques cruciales posées par les études de fin 1995-début 1996 ne s'est trouvée résolue par la mise en œuvre de quelque test d'hémostase que ce soit.

En somme, il existe une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire chez les femmes traitées par contraceptifs estroprogestatifs : risque annuel de thrombose veineuse profonde attribuable à cette contraception de 0,06 à 0,37 pour 1000 femmes.

Le risque thrombotique est plus élevé chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque : obésité, antécédent familial de thrombose veineuse profonde, anomalie héréditaire de l'hémostase.

Le risque de thrombose veineuse est probablement plus important avec les progestatifs de 3^{ème} génération, même si cette augmentation du risque n'est pas imputable à une propriété pharmacologique particulière de ceux-ci. Il est discuté pour la contraception par progestatif seul.

2. Accidents hépatiques (89,92)

Dans les années 70, la publication de quelques cas de tumeurs du foie, bénignes et malignes, observées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux, déclencha des études épidémiologiques dans le but d'en définir leur responsabilité éventuelle.

L'éthinyl-estradiol des contraceptifs oraux se concentre dans les cellules hépatiques où il modifie les régulations estrogéno-dépendantes de différents métabolismes protéiques, lipidiques et glucidiques. Un nombre considérable de marqueurs biologiques est aussi modifié.

En dehors des modifications des lipoprotéines circulantes, des triglycérides, des protéines de la coagulation, de l'équilibre glucose/insuline et de l'angiotensinogène, il peut y avoir d'autres perturbations. La synthèse hépatique du TBG (Thyroid Binding Globulin) est augmentée et la quantité totale de thyroxine circulante est élevée, mais la thyroxine libre n'est pas influencée.

L'éthinyl-estradiol influence la prolifération des hépatocytes et favorise l'apparition d'adénomes ou de carcinomes hépatiques.

Le risque d'adénome hépatique augmente avec la durée d'utilisation de la pilule même s'il ne touche que deux utilisatrices sur 100 000 par an environ. La complication principale est la rupture d'un adénome hypervascularisé. Une augmentation du risque de cancer hépatique apparaît après plus de 5 ans d'utilisation. Elle n'est pratiquement pas visible dans les pays où l'hépatite B est le principal facteur de risque de carcinome hépatique, mais l'EE induit une élévation de plus de quatre fois le risque spontané dans les pays où l'hépatite B est rare.

Le nombre total de cas observés reste cependant faible.

L'utilisation prolongée de fortes doses de progestatifs, comme l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (100 à 300 mg/jour), a aussi été associée à quelques rares cas de tumeurs hépatiques.

En revanche, aucun cas de tumeur hépatique n'a été retrouvé au cours d'une enquête allemande récente chez les utilisatrices d'acétate de cyprotérone à posologie usuelle (<100 mg/ jour) ou chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs contenant moins de 50 µg d'EE.

L'éthinyl-estradiol intervient aussi sur la fonction excrétrice biliaire. Il peut créer des ictères comparables aux ictères cholestatiques de grossesse et des lithiases en saturant la bile en cholestérol.

Cet effet est dose-dépendant, pas ou peu influencé par le progestatif associé et maximal dans les trois premières années d'utilisation du contraceptif.

La métabolisation hépatique de l'éthinyl-estradiol peut être perturbée par d'autres médicaments comme les antibiotiques, les barbituriques, la phénytoïne.... et le rapport efficacité/effets secondaires sensiblement modifié.

En conclusion, une élévation de tumeur bénigne ou maligne du foie a été observée essentiellement avec les contraceptifs oraux normodosés. Il s'agit cependant d'une affection exceptionnelle.

3. Cancer (89,93)

L'évaluation des éventuels risques carcinologiques liés à la contraception orale est rendue difficile en raison de l'évolution constante des compositions des pilules à la fois en termes de dosage (pilule dosée maintenant à 20 ou 30 µg d'EE), de composition estrogénique (utilisation initiale du mestranol puis de l'éthintyl estradiol) et progestative (Progestatifs de 1^{re}, 2^{me} et 3^{me} générations) et de mode d'administration (mono-, bi- puis triphasique).

Les études épidémiologiques disponibles sur l'association entre contraception orale et risque de cancer sont des études d'observation (étude cas/témoins ou de cohorte).

3.1. Cancer du sein

Le cancer du sein constitue la première cause de mortalité de la femme jeune dans la plupart des pays industrialisés. En France, environ 10 000 femmes meurent chaque année de cette maladie.

Depuis l'introduction de la pilule, il y a environ 30 ans, plus d'une cinquantaine d'études ont analysé la relation entre contraception orale et le risque de cancer du sein. Ces études ont fait l'objet de revues récentes et de plusieurs méta-analyses permettant d'en dresser une synthèse. Leurs résultats sont rassurants. Globalement, le risque de cancer du sein des utilisatrices de contraception orale n'apparaît pas différent de celui des femmes qui n'ont jamais utilisé une contraception orale.

Cependant certains sous-groupes à risque ont pu être mis en évidence grâce aux études épidémiologiques à grande échelle organisées depuis le milieu des années 80, analysant de manière plus approfondie les femmes de moins de 45 ans.

Ainsi, l'utilisation prolongée de la pilule à un âge jeune ou avant la première grossesse menée à terme est-elle associée à un risque significativement augmenté de cancer de sein. Ces deux périodes sont des phases particulières de susceptibilité mammaire puisqu'elles correspondent d'une part à la période de croissance mammaire et d'autre part à une période où la glande mammaire n'est pas encore différenciée par la première grossesse à terme.

La méta-analyse de Romieu (143) estime cette augmentation par un risque relatif à 1,7 pour quatre années d'utilisation avant le premier enfant, par comparaison aux femmes n'ayant jamais utilisé la pilule. Mais, les cancers diagnostiqués sont moins étendus et moins graves (93).

Ces études n'ont pas tenu compte des progestatifs de 3^{me} génération, d'utilisation trop récente.

L'interprétation de ces résultats est encore largement débattue : existe-t-il une relation causale entre l'utilisation d'une contraception orale et la survenue d'un cancer du sein ou cette association est-elle le reflet de facteurs de confusion non pris en compte dans ces analyses, comme une surveillance médicale plus importante se traduisant par un nombre de mammographies plus élevé chez les utilisatrices de contraception orale ?

A cet égard, les développements les plus récents de la Nurses' Health Study (140) sont intéressants car ils évaluent directement la mortalité en relation avec la contraception orale. Aucune élévation de la mortalité par cancer du sein n'est mise en évidence par ces auteurs, même pour les longues durées d'utilisation de contraception orale.

Peu d'études ont analysé le risque de cancer du sein en fonction du type de pilule. Deux points seraient pourtant importants à clarifier (144):

- le rôle du contenu en estrogènes des contraceptifs oraux,
- et celui du climat hormonal, c'est-à-dire estroprogestatif.

On ne dispose que de trois études ayant analysé le risque de cancer du sein en fonction des doses d'estrogènes contenus dans les différentes spécialités .

Dans deux études plus anciennes, le risque de cancer du sein est moins élevé pour les pilules faiblement dosées (< 50 µg d'EE) comparées aux pilules plus fortement dosées en estrogènes. Le risque par année d'utilisation dans l'étude de Bernstein est de 1,04 contre 1,08. Mais, la différence de résultats entre ces deux catégories est soit à la limite de la significativité soit non significative (145). Ces études ne disposent que de faibles effectifs pour les longues durées d'utilisation.

L'étude néerlandaise (144) plus récente ne confirme pas ces résultats. Au contraire, le risque de cancer du sein est significativement plus élevé pour les pilules faiblement dosées (< 50 µg). Des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser ces résultats.

Le risque de cancer du sein en fonction du climat hormonal des différents contraceptifs oraux est encore rarement étudié. Le climat hormonal des différentes contraceptions orales peut être indirectement étudié en analysant l'effet des progestatifs utilisés seuls, largement prescrits en France, sur le risque de cancer du sein.

Une étude de cohorte a été réalisée, analysant la relation entre l'utilisation de progestatifs et le risque de cancer du sein chez les femmes présentant une mastopathie bénigne (146). Cette étude ne montre aucune augmentation du risque de cancer du sein liée à l'utilisation des progestatifs. Les résultats suggèrent au contraire que les dérivés de la 19-nortestostérone utilisés à dose antigonadotrope, pourraient avoir un effet protecteur sur le cancer du sein.

3.2. Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est un cancer estrogéno-dépendant. L'hypothèse étiologique la plus communément admise est en effet que la maladie résulte d'un excès d'estrogènes non contrebalancé par une quantité de progestérone suffisante.

Les résultats des études épidémiologiques sont assez convergents quant à l'impact de la contraception orale. Aussi, pour cette localisation, le type de pilule apparaît déterminant.

L'utilisation des pilules séquentielles fortement dosées qui comportent une phase d'administration estrogénique seule sans progestatif associé, engendrait en effet une augmentation significative du taux de cancer de l'endomètre par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale. Ce type de pilule est aujourd'hui très peu utilisé.

Par contre, les pilules combinées estroprogestatives sont associées à une diminution significative d'environ 50 % du cancer de l'endomètre (89).

Le risque de cancer de l'endomètre diminue avec l'augmentation de la durée d'utilisation.

La persistance d'une protection à long terme vis-à-vis du cancer de l'endomètre après l'interruption de la pilule, bien que non encore clairement expliqué semble se vérifier chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, plusieurs années après l'arrêt de la prise (154). Il semble que l'effet protecteur des contraceptifs oraux vis-à-vis du cancer de l'endomètre dure toute la vie.

Il n'y a pas de conclusion claire en ce qui concerne les effets en fonction des différentes formules chimiques de contraception orale combinée. Plusieurs études ont noté une décroissance significative du risque avec la plupart des contraceptifs oraux alors étudiés (154).

3.3. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus n'est pas hormono-dépendant. Si certains travaux ont trouvé une association entre prise de pilule et cancer du col utérin, c'est surtout par le biais d'une fréquence accrue de rapports voire de partenaires chez les femmes traitées (93).

De nombreuses études ont analysé la relation entre l'utilisation d'une contraception orale et le risque du cancer du col de l'utérus. Les résultats sont controversés en raison de nombreux facteurs de confusion possibles, notamment l'activité sexuelle, qui ne sont pas toujours pris en compte dans les études.

Cependant, quelques études récentes aux méthodologies adéquates retrouvent un risque statistiquement augmenté (RR à 1,5) pour les femmes ayant utilisé de façon prolongée une contraception orale. En terme de santé publique, ce problème se pose essentiellement dans les pays où le dépistage par frottis cervico-vaginaux des dysplasies cervicales n'est pas disponible.

Le cancer du col de l'utérus est un des cancers dont la prévention est la plus maîtrisable. Quand il est détecté à un stade précoce, c'est un des cancers les plus curables. Ainsi, depuis 35 ans, l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus ont chuté d'environ 70 % aux Etats-Unis.

3.4. Cancer de l'ovaire

Il est aujourd'hui bien établi que l'utilisation d'une contraception orale combinée diminue le risque de cancer de l'ovaire. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont analysé cette relation et leurs résultats sont convergents : le risque de cancer épithélial de l'ovaire est réduit d'environ 40 % par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale.

Une importante étude cas/témoins a montré que cette diminution est d'autant plus importante que la durée d'utilisation de la contraception orale est longue (147). Cet effet persisterait plusieurs années, au moins 15 ans, après l'arrêt de la pilule.

Le mécanisme de cette protection reste non élucidé. Deux hypothèses sont couramment avancées :

- l'absence d'ovulation évitant les micro-traumatismes ovariens,
- la suppression de l'élévation des gonadotrophines dont le rôle

dans la carcinogénèse animale expérimentale a été rapporté.

Ces études épidémiologiques sont anciennes. Elles ne tiennent pas compte de l'utilisation de plus en plus importante des pilules plus faiblement dosées dont l'effet sur le risque de cancer de l'ovaire reste à étudier.

Conclusion

La contraception orale est maintenant utilisée depuis plus de 30 ans. Globalement, les bénéfices de cette méthode contraceptive dépassent largement les risques et les effets secondaires. Cependant, du point de vue carcinologique, l'attention doit être portée sur certains sous-groupes à risque vis-à-vis du cancer du sein et des études sont encore nécessaires afin de préciser les risques des pilules les plus récentes.

VII. CONTRE-INDICATIONS

1. Contre-indications des estroprogestatifs

Elles sont détectées par l'interrogatoire et l'examen clinique lors de la consultation préthérapeutique.

1.1. Contre-indications absolues

Les contre-indications suivantes interdisent la prescription des estroprogestatifs :

- grossesse et allaitement,
- maladies ou antécédents thrombo-emboliques artériels et veineux,
- affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathie, valvulopathie, trouble du rythme thrombogène,
- cancers hormono-dépendants : sein, endomètre,
- atteintes cérébro-vasculaires,
- pathologies oculaires d'origine vasculaire, glaucome,
- affections hépatiques sévères ou récentes,
- tumeurs hypophysaires,
- connectivites,
- porphyries,
- otosclérose,
- hyperlipidémie grave (hypertriglycémie, hypercholestérolémie)
- hémorragies génitales non diagnostiquées.

1.2. Contre-indications relatives

Dans les cas ci-dessous, la prescription est possible au prix d'une surveillance médicale accrue, les risques devant être pesés :

- tabagisme,
- diabète, hyperlipidémie, obésité,
- varices,
- interventions chirurgicales et alitement prolongé,
- tumeurs mammaires bénignes,
- hyperplasie et fibrome utérin,
- galactorrhée avec ou sans augmentation de la prolactine,
- insuffisance rénale,
- prise simultanée d'inducteur enzymatique (barbiturique, rifampicine, hydantoïne...)
- femme de plus de 40 ans,
- affections psychiatriques graves.

2. Contre-indications aux progestatifs microdosés

L'emploi des progestatifs de 3^{ème} génération est limité par des antécédents thrombo-emboliques et par une altération grave de la fonction hépatique. Les contre-indications sont les suivantes :

- grossesse, allaitement,
- hépatite, antécédents récents d'hépatite,
- insuffisance hépatique,
- cancer du sein ou de l'endomètre.

VIII. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. Médicaments diminuant l'efficacité des contraceptifs oraux (89,148)

Certains médicaments sont susceptibles de diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux et exposent alors au risque de grossesse, mais cette diminution peut se manifester par des saignements irréguliers. Cette éventualité est plus grande avec les contraceptifs faiblement dosés du fait du taux plasmatique de stéroïdes déjà plus bas que ceux obtenus avec des préparations plus fortement dosées. La marge de sécurité est donc moindre lors d'interactions médicamenteuses avec certains produits diminuant les taux plasmatiques stéroïdiens.

Les anti-épileptiques

La plupart des anticonvulsivants sont des inducteurs enzymatiques. En raison de cette propriété, ils accélèrent le métabolisme hépatique de l'EE et diminuent sa concentration plasmatique. Cela est bien démontré pour le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine. La primidone est également un inducteur enzymatique.

L'expression clinique de cette interaction peut se limiter à des saignements intermenstruels. Des grossesses sous contraceptif oral ont aussi été rapportées.

L'acide valproïque n'est pas un inducteur enzymatique.

La rifampicine

C'est un inducteur enzymatique puissant. Il accroît le métabolisme de l'EE ainsi que celui des progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux. En cas d'association de cet antituberculeux à un contraceptif hormonal, des grossesses ont été rapportées de longue date. L'association est donc à éviter.

Par extrapolation, un nouvel antibiotique de la même famille, la rifabutine, doit être mis sur le même plan que la rifampicine et ne doit pas être associé à un contraceptif par voie générale.

La griséofulvine

C'est un antifongique reconnu comme inducteur enzymatique, capable de réduire l'efficacité des stéroïdes, nécessitant une surveillance spéciale de ces patientes et probablement l'adjonction d'une autre méthode de contraception locale lors du traitement.

Les antibiotiques

La question de l'interaction éventuelle entre certains antibiotiques et les contraceptifs hormonaux est controversée de longue date.

Toutefois, des cas isolés de saignements irréguliers et de grossesses ont été signalés chez des utilisatrices d'antibiotiques, essentiellement avec des pénicillines (ampicilline) et des tétracyclines, antibiotiques à large spectre. Ils seraient susceptibles d'interférer avec le cycle entérohépatique de l'EE. Cependant, les quelques études pharmacocinétiques effectuées chez les femmes n'ont pu confirmer cette hypothèse.

Les patientes à risque seraient celles dont les taux plasmatiques d'EE seraient les plus bas, particulièrement lors d'utilisation de pilules très faiblement dosées ou triphasiques. Cependant, certains auteurs suggèrent qu'une petite minorité de femmes pourrait présenter des risques.

La recommandation pratique est de prévenir les patientes utilisant ces contraceptifs lors de la prise concomitante d'antibiotiques et de recommander l'adjonction d'une méthode de protection locale, en cas de saignements intermenstruels observés auparavant, lors d'une telle association.

L'interaction des contraceptifs oraux avec les inducteurs enzymatiques doit être connue et prise en compte au moment de la prescription. Pour les antibiotiques à large spectre, la possibilité d'une interaction demeure hypothétique.

2. Médicaments augmentant l'efficacité des contraceptifs oraux (89)

L'acide ascorbique : vitamine C

Lors d'une administration conjointe à 1 g par jour de vitamine C, les taux plasmatiques de l'éthinyl-estradiol s'élèvent de 47 %. Cet effet transforme une pilule faiblement dosée en éthinyl-estradiol en une pilule fortement dosée.

Le paracétamol

Par un mécanisme similaire de compétition pour la sulfo-conjugaison au niveau de la paroi intestinale, le paracétamol, à la dose de 1 mg *in vitro*, réduit de 80 % la sulfo-conjugaison de l'EE. *In vivo*, les taux plasmatiques d'EE s'élèvent de 22 % après administration concomitante de 1 g de paracétamol. L'implication clinique peut être importante chez des utilisatrices de paracétamol, au moment de l'arrêt brutal de cette prise, où les taux d'EE peuvent soudainement baisser.

Les contraceptifs oraux peuvent agir eux aussi sur d'autres médicaments.

3. Effet des contraceptifs stéroïdiens sur les autres médicaments (89, 148)

3.1. Potentialisation des actions médicamenteuses

Les stéroïdes sexuels perturbant le catabolisme de certains médicaments en accroissent les effets. C'est le cas des antidépresseurs tricycliques, de certaines benzodiazépines, des β -bloquants, de la prédnisolone, de la ciclosporine et de la théophylline.

3.2. Diminution des actions médicamenteuses

Les contraceptifs oraux, par l'induction de glucuronidation hépatique, diminuent les concentrations plasmatiques de certaines benzodiazépines, du clofibrate et du paracétamol. L'activité pharmacologique de certains anticoagulants telle que la warfarine peut être diminuée du fait de l'action des stéroïdes sur certains facteurs de coagulation. Aussi, lors d'accidents thrombotiques, les contraceptifs oraux doivent être impérativement arrêtés.

Bien que les interactions médicamenteuses ne concernent qu'une faible proportion d'utilisatrices de contraceptifs oraux, il est important d'identifier ces patientes à risques et de prendre en compte cet aspect lors du choix des méthodes de contraception.

IX. SURVEILLANCE D'UNE CONTRACEPTION ORALE ESTRO-PROGESTATIVE (86,89,94)

1. Visite de première prescription

Quel que soit l'âge, c'est une consultation capitale sur le plan de l'information. Seront abordés les problèmes du tabac et de la protection contre les maladies sexuellement transmissibles. En effet, on doit informer la patiente qui fume et qui prend la pilule que son risque est multiplié par 20 de faire un infarctus du myocarde ou une hémiplégie, par rapport à une femme du même âge qui prend la pilule mais qui ne fume pas.

La prescription d'une contraception est précédée d'un interrogatoire à la recherche des contre-indications et surtout des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, d'un examen clinique, gynécologique et général (prise de la TA, poids...)

En l'absence de facteur de risque cardiovasculaire, le bilan biologique sera limité.

L'interrogatoire minutieux permet de répertorier les antécédents personnels et familiaux de la patiente sur :

a) le plan gynécologique :

- épisodes d'aménorrhée, spanioménorrhées sévères justifiant la pratique d'un bilan préalable,
- déroulement des grossesses et des cycles menstruels : les troubles mineurs du cycle ne sont pas une contre-indication à l'usage des estroprogestatifs,
- cancer du sein chez la mère.

b) le plan cardiovasculaire :

L'interrogatoire permet de rechercher les principaux facteurs de risque d'accident cardiovasculaire de cette contraception :

- antécédents familiaux ou personnels :
 - de thrombose veineuse profonde,
 - d'accident cardiovasculaire,
 - d'hyperlipidémie ou de diabète,
- antécédent personnel d'HTA ou de migraine,
- excès pondéral,
- tabagisme,
- anomalie cardiovasculaire à l'examen,
- élévation de la pression artérielle.

L'examen clinique comprend :

1) Un examen général :

- prise de la tension artérielle,
- poids,
- état veineux.

L'examen général repose essentiellement sur l'examen cardiovasculaire.

L'examen cardiovasculaire recherchera :

- une cardiopathie grave,
- une HTA : des chiffres de tension supérieurs ou égaux à 16/9

contre-indiquent la pilule,

- des varices modérées qui ne contre-indiquent pas une pilule minidosée. Devant des varices importantes, on conseille l'intervention avant d'autoriser les estroprogestatifs.

Remarque : Le risque cardiovasculaire de la contraception hormonale est réel mais faible. La définition des contre-indications et des modalités de surveillance du traitement doit permettre de réduire le nombre d'accidents, sans pour autant exclure trop de femmes. La décision d'instituer ou de poursuivre le traitement, notamment en cas de contre-indication relative, repose sur le jugement clinique, sur les choix de l'intéressée et sur son information individualisée et objective sur l'importance du risque et sur les avantages ou les inconvénients des autres modes de contraception (en termes d'efficacité, de risque et de commodité d'utilisation).

2) Un examen gynécologique

- examen soigneux des seins : toute anomalie mammaire retrouvée cliniquement impose un bilan complet (en premier lieu mammographie) avant d'autoriser la pilule,

- examen du col complété par un frottis cervico-vaginal,
- toucher vaginal.

Le bilan biologique complète le bilan clinique.

On préconise les dosages :

- du cholestérol total,
- des triglycérides,
- de la glycémie.

Un bilan complémentaire (nouveau dosage de cholestérol et triglycérides, dosage du HDL-cholestérol, calcul du LDL cholestérol) est indiqué si le premier bilan est anormal.

2. Surveillance ultérieure

Une seconde consultation aura lieu après trois à six mois de prise d'estroprogestatifs avec un nouvel examen clinique et un nouveau bilan biologique. Cet examen a pour but d'évaluer la tolérance clinique de la pilule et de dépister une contre-indication qui serait apparue dans les trois premiers mois de la contraception. En effet, des hypercholestérolémies peuvent être révélées par les estrogènes.

L'interrogatoire appréciera la tolérance du contraceptif oral et l'examen clinique doit comporter au minimum un examen gynécologique complet avec frottis cervical utérin et une prise de la tension artérielle et du poids. Le bilan biologique minimal comporte une glycémie à jeun, une cholestérolémie totale et une triglycéridémie.

Remarque : suivant le cas, on peut être amené à prescrire des épreuves dynamiques glycémiques ou un bilan lipidique plus complet. Ces consultations sont orientées en fonction du terrain particulier de chaque patiente.

Lors de cette visite du 3^{ème} au 6^{ème} mois, il n'est pas rare d'avoir à répondre à des questions sur des incidents mineurs, plus fréquents dans les premiers mois de contraception : nausées, spotting (en particulier avec les minidosées), règles d'abondance faible, tension mammaire, prise de poids, jambes lourdes...

Ensuite, la surveillance se fera au rythme d'une consultation tous les ans avec, à chaque fois, un examen clinique, un frottis de dépistage et un bilan biologique complet.

En fait, si on admet que les pilules actuelles n'entraînent pas de perturbation des différents métabolismes, ce rythme est beaucoup trop fréquent. Il est adapté à l'âge et à la survenue de certains facteurs telle une prise de poids... Il n'y a pas de consensus actuel sur le rythme à adopter : on pourrait proposer tous les 3 ans.

La conférence du consensus de Lille en 1990 a fixé des règles pour le rythme des frottis cervicaux. Ses conclusions ne font pas l'unanimité. Elle prévoit, après deux frottis négatifs, commencés à 25 ans, un rythme de surveillance tous les 3 ans. Là encore, le frottis n'est pas indispensable tous les ans. Néanmoins, le rythme annuel peut être gardé pour les femmes à risque de maladies sexuellement transmissibles et peut être pour les grandes fumeuses, le tabac étant de plus en plus incriminé dans la survenue de dysplasie cervicale.

La RMO VIII. concerne la contraception orale. Elle est énoncée ainsi : "Il n'y a pas lieu, au cours de la surveillance biologique d'une contraception orale chez une femme de moins de 35 ans, lorsque le premier bilan et les bilans de contrôle effectués 3 mois, puis 12 mois après n'ont pas montré d'anomalies, de répéter les examens de contrôle plus d'une fois tous les 2 ans en l'absence de faits nouveaux". (Au-delà de 35 ans ou en cas de contraception à risque, un bilan par an reste préférable").

Le dépistage du cancer du sein est commencé normalement à 50 ans. Néanmoins, on pourrait conseiller une mammographie dès l'âge de 45 ans chez les femmes qui prennent un estroprogestatif.

X. CHOIX DE LA CONTRACEPTION ET DES CONTRACEPTIFS

ORAUX

En l'absence de contre-indications absolues aux estroprogestatifs, de lésion gynécologique et/ou de troubles des règles qui nécessitent une exploration diagnostique préalable, le meilleur choix actuel est une pilule combinée monophasique contenant la plus faible dose d'éthinyl-estradiol (< 50 µg) et un progestatif de 2^{ème} génération à faible dose ou de 3^{ème} génération (149).

Le choix initial peut dépendre des originalités de telle ou telle spécialité mais il dépend en réalité essentiellement du prescripteur, de ses convictions acquises au travers de son expérience et parfois aussi des contacts privilégiés établis avec tel ou tel laboratoire pharmaceutique.

Pourquoi les pilules de 3^{ème} génération n'ont-elles pas envahi les marchés ?

Il faut d'abord rappeler que des millions de femmes supportent bien leur pilule classique et n'ont aucune envie d'en changer. S'il n'y a aucun facteur de risque, il ne faut pas, de principe, les inciter au changement.

En outre, le non-remboursement est l'obstacle majeur (150).

1. La contraception orale de l'adolescente

On considère que 50 % des jeunes filles de 17 ans et près de 100 % des jeunes filles de 19 ans ont une activité sexuelle. Aussi, la contraception de l'adolescente fait partie de la pratique quotidienne des médecins.

Malgré le risque non négligeable des MST, la contraception orale est la méthode de choix. Il ne faudra pas oublier d'informer la jeune fille sur une bonne utilisation du préservatif masculin, sur la vaccination contre l'hépatite B et sur l'association néfaste du tabac.

Quelle pilule prescrire ?

La tendance logique actuelle est d'utiliser une pilule faiblement dosée en estrogène, à 30 µg ou encore mieux à 20 µg d'EE, associé à un progestatif de 3^{ème} génération.

On a le choix avec :

| | | | |
|-----------|------------|----------|--------------------|
| MONEVA* | PHAEVA* | CILEST* | CYCLEANE* 20 ou 30 |
| MERCILON* | VARNOLINE* | MINULET* | TRIMINULET* |
| MELIANE* | HARMONET* | | |

Remarque : Ces pilules ne sont pas remboursées et leur prix reste élevé.

On peut alors avoir recours aux “anciennes” pilules minidosées, nettement moins chères et toujours remboursées, comportant des progestatifs de 1ère et de 2ème génération :

ADEPAL* MINIPHASE* MINIDRIL* TRINORDIOL*

Dans certains cas particuliers assez rares, on doit avoir recours à une pilule spécifique : des signes cliniques d’hyperandrogénie (acné, pilosité anormale) ou la suspicion d’une dystrophie ovarienne (échographie) doivent faire recourir à une pilule contenant de l’acétate de cyprotérone, DIANE 35, parfois associée à l’ANDROCUR en cas d’efficacité insuffisante, donnant en général d’excellents résultats en 4 à 6 mois de traitement.

Une mastopathie préexistante doit faire recourir à un progestatif type LUTENYL ou SURGESTONE 500 (moins d’effets secondaires que NORLUTEN ou ORGAMETRIL) à la posologie d’1 comprimé/jour du 5^{ème} au 24^{ème} jour du cycle (151).

2. La contraception chez la femme de plus de 35ans

La France est le pays au monde où le recours à la contraception orale a été l’un des plus précoces. Depuis 1968, cette progression a été régulière dans tous les groupes d’âge sauf toutefois pour celui de la classe 35-39 ans.

Chez les femmes de plus de 35 ans, la France est le pays où le stérilet est le plus prescrit. En revanche, la pilule contraceptive y est beaucoup moins diffusée par rapport aux pays d’Europe du Nord. En effet, on constate un arrêt fréquent de la prescription de cette méthode chez les femmes de plus de 35 ans, alors qu’aujourd’hui tous les spécialistes de la contraception sont favorables à la prise d’une contraception orale au-delà de 40 ans chez la non-fumeuse et en l’absence de contre-indications.

La contraception orale estroprogestative apparaît être la seule méthode contraceptive alliant les objectifs d’une efficacité totalement réversible et de régularisation des désordres gynéco-endocriniens de la femme de plus de 35 ans, en lui assurant une imprégnation estrogénique équilibrée sur tous les organes cibles. De plus, aujourd’hui, la réduction des doses d’EE et/ou le recours à des progestatifs de 3^{ème} génération ont permis d’améliorer la tolérance clinique et métabolique des contraceptions orales.

En France, un consensus multi-disciplinaire (cardiologue, gynécologue, endocrinologue, neurologue, cancérologue) s’est prononcé en faveur de la poursuite des estroprogestatifs minidosés chez la femme de 35 à 45 ans ne présentant aucun facteur de risque cardiovasculaire associé, à savoir : tabagisme (contre-indication formelle), obésité, HTA, diabète, hyperlipidémie ou antécédent personnel de thrombose veineuse ou artérielle, cardiopathie emboligène et migraine avec “aura”.

Il est bien sûr évident que toutes les autres contre-indications à la prise d'une contraception orale chez la femme plus jeune doivent également s'appliquer chez la femme de plus de 35 ans (151).

Il est nécessaire d'exercer une surveillance accrue tant clinique que biologique.

Il est judicieux de choisir, en première intention, les pilules les moins dosées donc à 20 µg d'EE. En cas de spotings ou de dosage insuffisant en estrogène, il est licite de prescrire une pilule à 30 µg d'EE, mais avec un progestatif de 3^{ème} génération.

En cas de pathologie gynécologique indiquant une prise progestative, la prescription d'un progestatif du 5^{ème} au 25^{ème} jour sera indiquée (86). Rappelons que ces molécules n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché pour la contraception, mais qu'elles sont utilisées depuis longtemps chez la femme après 40 ans. Elles gardent leur intérêt par leurs propriétés anti-estrogéniques et pour leur innocuité sur le plan métabolique (89).

Les progestatifs microdosés n'ont pas d'indication chez la femme après 40 ans. Les troubles du cycle sont fréquents. Ils exposent aux dystrophies ovariennes et à l'insuffisance lutéale.

3. Contraception chez la femme entre 18 et 35 ans

Sans anomalie, ni antécédent, il est logique en 1998 de choisir une pilule à 20 µg d'EE en première intention. Seul l'aspect financier peut justifier le recours aux pilules de 2^{ème} génération.

4. Contraception des femmes à risque

4.1. Le diabète (86, 149)

Si l'effet diabétogène des estroprogestatifs minidosés est pratiquement inexistant au sein de la population générale, une augmentation de l'insulino-résistance, minime chez les patientes insulino-dépendantes, est préoccupante chez les diabétiques non insulino-dépendantes présentant une intolérance aux hydrates de carbone. Par ailleurs, les estroprogestatifs augmentent les facteurs de risque vasculaire de ces patientes.

Le choix d'une contraception chez la diabétique doit tenir compte:

- de l'âge,
- du nombre d'années d'évolution du diabète,
- de son caractère insulino-dépendant ou non,
- de la parité,
- d'un bilan clinique et métabolique recherchant spécialement une micro ou une macro-angiopathie.

Remarque : La méthode de choix est le DIU en l'absence de contre-indication. Mais le choix d'une contraception hormonale se pose le plus souvent pour une diabétique insulino-dépendante ou non, nullipare ou multipare et ne pouvant bénéficier d'un dispositif intra-utérin.

Une femme jeune, dont le diabète, sans répercussion clinique, date de moins de 10 ans, sans facteur de risque associé, peut bénéficier d'une contraception estroprogestative minidosée, voire des microprogestatifs préférés en cas de crainte d'un risque vasculaire lié à cette dernière avec une surveillance accrue clinique et métabolique.

L'emploi des microprogestatifs est limité par leur mauvaise tolérance gynécologique et par l'absence de sécurité contraceptive en cas d'oubli. C'est la raison pour laquelle l'utilisation des progestatifs dérivés de la 19 norprogestérone (macroprogestatifs), les dérivés prégnanes et norprégnanes, constitue une méthode de contraception de plus en plus utilisée chez la femme diabétique, en particulier après 40 ans, lorsque le stérilet est contre-indiqué.

La contraception de la femme diabétique pose le problème de ses risques métaboliques et vasculaires. Elle est cependant indispensable car les grossesses doivent être impérativement planifiées en raison du risque d'aggravation, chez la mère, des complications dégénératives du diabète au cours de la grossesse et du risque gravidique et foetal lié à l'hyperglycémie.

Les restrictions formelles à la contraception estroprogestative chez la diabétique restent :

- le tabagisme, plus que chez toute autre femme, quel que soit l'âge,
- le mauvais équilibre du diabète,
- l'hypertension artérielle associée,
- le surpoids,
- le diabète compliqué.

4.2. L'hyperlipidémie (86,100,151)

Les hyperlipidémies (comme le diabète) sont des contre-indications relatives aux contraceptifs estroprogestatifs, selon les recommandations officielles françaises. Si les progestatifs seuls et les autres modes de contraception ne donnent pas satisfaction, l'utilisation d'une contraception estroprogestative est possible dans certains cas.

Toute hyperlipidémie apparue sous estroprogestatifs (cholestérol total $> 2,5$ g/l et/ou triglycérides $> 1,5$ g/l) doit faire, tout au moins, temporairement arrêter cette contraception et permettre l'établissement d'un diagnostic précis.

Hier, il était conseillé d'éviter strictement toute pilule combinée. Aujourd'hui, on a tendance à distinguer entre les formes modérées et majeures de ce trouble métabolique.

Les contraceptifs estroprogestatifs sont contre-indiqués en cas d'hypercholestérolémie importante (> 3 g/l) et d'hypertriglycéridémie importante (> 3 g/l).

En accord avec l'endocrinologue, une prescription d'une pilule de 20 μ g d'EE peut être autorisée avec, en cas de récurrence, le passage vers un progestatif ou un DIU, la surveillance de l'évolution de l'anomalie métabolique s'imposant.

Hypercholestérolémie

En cas d'hypercholestérolémie modérée, entre 2,5 et 3 g/l, il n'y a ni données scientifiques ni accord entre les différents experts, pour fixer les valeurs autorisant la prescription d'un contraceptif estroprogestatif. Le conseil à donner n'est donc pas validé et dépend des facteurs de risque associés (tabagisme, antécédents familiaux de coronaropathie juvénile), des valeurs des triglycérides, du HDL et du LDL-cholestérol et de l'effet de la contraception sur les anomalies notées initialement.

Hypertriglycéridémie

En cas d'hypertriglycéridémie modérée (1,5 à 3 g/l) et sans hypercholestérolémie associée, la prescription d'un contraceptif estroprogestatif paraît possible en lui associant des conseils diététiques et en prévoyant une surveillance biologique.

Les hypertriglycéridémies modérées induites par les contraceptifs estroprogestatifs sont fréquentes : leur risque paraît très faible si on considère leur grande fréquence et la rareté des accidents de la contraception hormonale.

4.3. L'hypertension artérielle (100,149,151)

L'utilisation de contraceptifs oraux s'accompagne d'une élévation modérée de la pression artérielle : 2 à 4 % des utilisatrices, en fonction de l'âge, présentent une hypertension artérielle (149) sous estroprogestatifs.

En l'absence de facteur de risque associé, en particulier le tabagisme, il est possible de prescrire un estroprogestatif faiblement dosé (20 μ g d'EE) en cas d'antécédents d'HTA, même gravidique. Celle-ci récidivera chez moins de 10 % des femmes.

Pour certains, devant une HTA bien contrôlée par un traitement et, si elle ne s'élève pas sous traitement, chez une femme de moins de 35 ans et ne fumant pas, la contraception estroprogestative peut être proposée sous réserve d'une surveillance rigoureuse.

Pour les autres, il n'est pas sage de faire prendre un tel risque car la tension peut s'élever inopinément.

L'âge joue évidemment un rôle important, de même que les facteurs de risque associés.

Les progestatifs de synthèse, prégnanes et norprégnanes, ne semblent pas avoir d'effet pernicieux sur la tension artérielle. On pourra donc les utiliser sous surveillance tensionnelle.

4.4. Les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires

Ces maladies sont rares chez les jeunes femmes et contre-indiquent les estroprogestatifs, compte tenu du risque d'accident observé par ailleurs chez les femmes en bonne santé.

Dans ces situations, on peut prescrire les progestatifs seuls microdosés, mais les progestatifs seuls normodosés sont contre-indiqués selon les recommandations officielles françaises.

4.5. Les thromboses veineuses profondes

Selon les recommandations officielles françaises, les antécédents personnels de thrombose veineuse profonde contre-indiquent les contraceptifs estroprogestatifs et les progestatifs seuls normodosés mais pas les progestatifs microdosés.

Cette contre-indication est discutable pour les accidents survenus lors d'un facteur déclenchant occasionnel (chirurgie par exemple).

En cas de thrombose veineuse survenue sous contraceptif estroprogestatif et sans facteur favorisant, il faut conseiller l'arrêt du contraceptif.

La prise d'un progestatif seul microdosé est alors licite bien que l'absence vraisemblable de risque de thrombose avec cette contraception reste mal validée (100).

4.6. La contraception des femmes ayant une pathologie gynécologique bénigne (91)

4.6.1. L'hyperplasie de l'endomètre, les polypes et la contraception

Les hyperplasies simples de l'endomètre, les hyperplasies polypôides et les polypes muqueux correspondent à une pathologie fréquente de la femme, surtout entre 35 et 45 ans, pouvant être bruyante (ménometrorragie) mais aussi tout à fait asymptomatique.

La quantité importante des récepteurs de la progestérone justifie un traitement progestatif cyclique antigonadotrope qui constitue une arme de prévention dans les états dysplasiques de l'endomètre.

Dans ces cas, il est logique de conseiller une contraception progestative normodosée discontinuée.

4.6.2. Les fibromes utérins et la contraception

Le fibrome sous-muqueux, quel que soit son volume, contre-indique toute contraception hormonale :

- estroprogestative normo et minidosée,
- progestative pure.

La méthode contraceptive hormonale utilisée dans les fibromes sous-séreux ou interstitiels est la contraception progestative normodosée discontinuée.

Les estrogènes peuvent entraîner un oedème et une augmentation de volume d'un noyau myomateux. On déconseille de ce fait les estroprogestatifs. Une contraception estroprogestative est possible sous réserve de choisir une pilule à climat progestatif avec une surveillance plus rapprochée.

Mais, le plus souvent, le traitement progestatif est utilisé.

4.6.3. Les mastopathies bénignes et la contraception

Trois notions sont essentielles :

- la contraception doit avoir un effet thérapeutique sur la mastopathie,
- elle ne doit pas aggraver celle-ci,
- elle ne doit pas engendrer une mastopathie chez les femmes indemnes

de cette affection.

Chez les femmes à haut risque de cancer du sein, il faut proscrire la contraception estroprogestative. Si l'on doit faire appel à une contraception hormonale, il faut utiliser une contraception progestative en méthode discontinuée. Dans les autres circonstances, la contraception macroprogestative discontinuée est utilisée.

5. Indications particulières

5.1. Le tabagisme : une information objective (100)

Le tabagisme n'est pas une contre-indication officielle aux contraceptifs estroprogestatifs mais il fait l'objet d'une mise en garde. L'attitude du prescripteur repose sur une information de l'intéressée sur le risque encouru qui dépend de l'importance du tabagisme, de l'âge et des autres facteurs de risque.

5.2. Le post-abortum

La contraception post-abortum ne pose pas de problème particulier, mais il est important de prendre en considération l'histoire antérieure ayant mené à l'IVG pour l'établissement de la contraception ultérieure.

Une pilule séquentielle, en l'absence de contre-indication, sera prescrite pendant un cycle afin de diminuer le risque de synechie interne post-curetage (efficacité non démontrée) avant de démarrer un autre type de contraception plus adapté à la femme.

5.3. Le post-partum

La contraception de la femme dans la période du post-partum pose des problèmes différents selon que le femme allaite ou non.

En cas d'allaitement, la contraception progestative par micropilule ou la pose d'un stérilet constituent les méthodes de choix. Sinon, toutes les méthodes contraceptives sont utilisables.

5.3.1. La femme qui a décidé de ne pas allaiter

- **La pilule combinée**

Dès le 10^{ème} jour, la mère peut commencer à prendre une pilule minidosée, à fortiori si elle prenait déjà la pilule avant sa grossesse. Certains auteurs proposent de commencer la contraception orale en relais de la bromocriptine qui accélérerait la date de survenue de la première ovulation. Les plus prudents demandent d'attendre le 15^{ème} jour du post-partum.

Dans la très grande majorité des cas, la femme a déjà repris une activité physique normale, ce qui réduit le risque de thrombose. De plus, l'apport des stéroïdes possède l'avantage de contribuer à un retour plus rapide d'une trophicité vaginale normale. Il est cependant indispensable de prendre en compte avec une rigueur toute particulière les contre-indications classiques de la contraception orale.

5.3.2. La femme qui allaite

Le passage dans le lait des stéroïdes et l'effet des pilules combinées, surtout quand elles contenaient 50 µg ou plus d'éthinyl-estradiol qui réduisait l'abondance de la sécrétion lactée, sont les deux données à prendre en compte. Quant à la contraception naturelle apportée par la lactation, on peut retenir qu'elle n'est pas aussi parfaite qu'on ne l'a longtemps pensé.

- La pilule progestative pure

En pratique, c'est la contraception progestative pure par micropilule qui est choisie dans ce cas précis, malgré ses effets secondaires. Elle a, en effet, l'avantage de ne pas interférer avec la sécrétion lactée et de n'être absorbée par l'enfant qu'en quantité infinitésimale.

Elle doit être prise quotidiennement, à la même heure de la journée et sans aucune interruption.

La prise commencera le 20^{ème} jour du post-partum, soit à peu près à la fin de la troisième semaine.

Le relais par une pilule combinée sera pris dès le sevrage.

- La pilule combinée

Le passage des stéroïdes dans le lait, bien qu'en quantité très minime et son effet néfaste sur la production lactée sont les raisons pour lesquelles on tend à les éviter. Si cette forme de pilule est néanmoins choisie, conseiller les précautions suivantes :

- prendre le produit le plus faiblement dosé,
- l'avaler au début de l'intervalle le plus long entre les deux tétées,
- ne commencer la contraception que quand la lactation est bien établie,
- conseiller 1 ou 2 tétées de plus pour contrebalancer la réduction de la

production lactée (151).

5.4. Une utilisation possible en cas d'obésité ou de varices

L'obésité augmente le risque de thrombose veineuse profonde lié aux estroprogestatifs mais le risque d'accident est faible. De ce fait, selon les recommandations officielles françaises, l'obésité n'est qu'une contre-indication relative aux estroprogestatifs.

Les varices augmentent le risque de thrombose veineuse profonde, mais le risque en cas de contraception hormonale associée, peu étudié, paraît faible. Il est logique qu'elles ne soient pas mentionnées dans les contre-indications officielles françaises.

5.5. La contraception en cas de vascularite

L'utilisation des estroprogestatifs est classiquement contre-indiquée en raison du risque de thrombose.

Le problème le plus fréquent est celui du lupus pour lequel l'estrogéno-dépendance est démontrée. La pilule estroprogestative est à l'origine d'une augmentation de la fréquence des poussées de la maladie. Cette notion a été cependant contestée par une publication récente.

En pratique, les progestatifs dérivés de la 17 hydroxy-progestérone ou de la 19 nor-progestérone à forte dose sont dénués d'effets délétères sur l'évolution de la maladie et ne majorent pas le risque de thrombose. Des résultats préliminaires d'études à long terme en cours semblent le confirmer (149).

6. Contraception du lendemain

Après la pilule de tous les jours, voici celle du lendemain. Il est possible d'utiliser des estroprogestatifs combinés pour obtenir une contraception "en urgence", après un rapport sexuel, en l'absence de contraception ou en cas de rupture ou de mauvaise utilisation d'un préservatif.

Actuellement, la méthode la plus répandue consiste en l'administration, dans les 38 à 72 heures, suivant le rapport sexuel, de 2 comprimés d'un contraceptif estroprogestatif combiné contenant 0,05 mg d'éthinyl-estradiol et 0,5 mg de DL-norgestrel par comprimé (STEDIRIL*) et de 2 autres comprimés 12 heures plus tard.

Remarque : Autres pilules évaluées dans cette indication : ADEPAL*, MINIDRIL* et TRINORDIOL* à 4 comprimés, soit 2 comprimés, deux fois, à 12 heures d'intervalle.

Ces pilules ont montré de bons résultats, mais cette procédure ne figure pas dans l'AMM.

Le premier dossier de demande d'AMM dans cette indication a été déposé le 20 novembre 1997 avec TETRAGYNON*.

Basée sur la méthode de Yuzpe, elle repose sur la prise d'une association estroprogestative provoquant un retard de l'ovulation ou un trouble de la nidation (comme STEDIRIL*).

Avec le TETRAGYNON*, il s'agira de 4 comprimés (250 µg de lévonorgestrel et 50 µg d'éthinyl-estradiol par comprimé) prescrits dans les 72 heures suivant le rapport non ou mal protégé, en deux prises distantes de 12 heures, le respect de cet intervalle étant impératif pour maintenir un taux hormonal stable pendant 24 heures. Ce traitement est efficace dans 80 % des cas. Il est important de recommander à la patiente de consulter à nouveau 3 à 4 semaines plus tard pour vérifier l'absence de grossesse évolutive.

Sa tolérance est moyenne du fait de nausées, de vomissements, de tensions des seins ou de perturbations du cycle. Aucun examen gynécologique, aucun bilan, mais seulement un interrogatoire de recherche d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse est nécessaire (152).

TETRAGYNON* a été mis sur le marché début décembre 1998.

Le RU 486* est aussi utilisé comme contraceptif post-coïtal d'urgence.

Il consiste à prescrire 600mg de RU 486* dans les 72 heures suivant un rapport non protégé. Deux essais récents (1995) ont été menés dans ce sens comparant cette méthode avec celle précédente (STEDIRIL*). Le résultat est le suivant :

- moins d'effets secondaires avec le RU 486*,
- aucun échec avec le RU 486*,
- par contre, retard de 4 à 63 jours des règles.

L'OMS mène une vaste étude multicentrique dans ce domaine en utilisant des doses variables de RU 486* (50-100-200-600 mg). Il semble donc bien que le RU 486* soit extrêmement intéressant comme méthode contraceptive post-coïtale, mais d'autres études doivent être menées avant de conclure (89).

Le RU 486* semble avoir d'autres indications qui sont encore à l'étude.

Remarque : Une autre possibilité est la pose rapide d'un DIU à activité antinidatoire dans les 48 heures suivant le rapport sexuel.

XI. QUESTIONS QUE PEUVENT POSER LES FEMMES SOUS CONTRACEPTION ORALE

- Pilule et erreurs de prise

“J’ai oublié un ou plusieurs comprimés, que faire ?”

a) Si vous prenez une pilule combinée, l’oubli d’un seul comprimé ne pose en principe pas de problème à condition que le retard de prise ne dépasse pas 12 heures. Prenez le comprimé oublié dès que vous vous rendez compte de l’oubli et continuez normalement ensuite en prenant le comprimé suivant à l’heure habituelle.

Si le retard est plus important ou si vous avez oublié plusieurs comprimés de suite, cet oubli compromet l’efficacité de la méthode, surtout s’il survient en début de plaquette : continuez à prendre des comprimés jusqu’à la fin de la plaquette, mais utilisez parallèlement d’autres précautions (préservatifs, spermicides...) jusqu’au début de la plaquette suivante.

Lorsque le retard a été important, de petits saignements peuvent survenir, mais ils n’ont rien d’inquiétant.

Avec les pilules séquentielles ou microprogestatives, un oubli même très bref, compromet l’efficacité de la méthode : il faut impérativement utiliser un moyen contraceptif supplémentaire pendant au moins les quinze jours suivants.

b) Autre théorie.

Si l’oubli est de moins de 24 heures, il est facile de compenser le comprimé oublié par la prise de 2 comprimés, puis de continuer la prise de pilule.

Si l’oubli est de 2 ou 3 pilules, il y a souvent des métrorragies et il est plus simple de stopper et de ne reprendre que le premier jour des règles franches (150).

c) Autre théorie de l’oubli : point de vue des Anglo-saxons.

L’oubli de la pilule présente des risques différents selon le moment du cycle où il se produit. Le plus dangereux concerne celui qui allonge de plus de 7 jours l’intervalle libre entre les deux plaquettes. En cas d’oubli, la conduite à tenir adoptée par le centre d’orthogénie de l’hôpital Broussais est calquée sur les recommandations britanniques. Des travaux menés par les Anglo-saxons dans les années 1984-85 ont mis en évidence le fait qu’il existait un danger beaucoup plus grand lorsqu’une pilule est oubliée lors de l’intervalle libre entre 2 plaquettes qu’à un autre moment du cycle. Il s’agit alors soit d’oubli des dernières pilules en fin de plaquette soit d’oubli de la reprise en début de première semaine de la plaquette suivante.

Sous estroprogestatifs, les ovaires sont au repos, mais ils reprennent leur activité dès que l'arrêt dépasse 7 jours. Au bout de 8 ou 9 jours, il peut y avoir apparition d'un follicule dominant autonome qui va continuer à évoluer même en cas de reprise de pilule. Il est donc indispensable d'avertir les femmes de l'importance du respect de l'intervalle libre.

Quel danger présente l'oubli en milieu de plaquette ?

Si l'intervalle libre (période d'oubli) ne dépasse pas 7 jours, les ovaires sont au repos. Par conséquent, l'oubli d'une pilule pendant moins de 7 jours, en milieu de plaquette, entraîne peu de risques sur le plan de la contraception.

Quels conseils donner aux femmes en cas d'oubli de pilule ?

En cas d'oubli de moins de 12 heures, il y a un consensus pour reconnaître qu'il n'y a pas de danger contraceptif. La femme doit simplement prendre immédiatement sa pilule et continuer la prise normalement.

En cas d'oubli de plus de 12 heures, il existe deux méthodes différentes :

- La première méthode mise au point par les Britanniques, apporte des réponses suivant la semaine où a eu lieu l'oubli de la pilule :

. l'oubli pendant la première semaine du cycle ou la reprise retardée de la pilule est dangereux. Il faut reprendre normalement la pilule, mais prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant 7 jours.

S'il y a eu des rapports non protégés durant les 2 ou 3 jours qui précèdent l'oubli, il faut indiquer une pilule du lendemain (STEDIRIL*) et enchaîner la pilule classique.

. pendant la 2ème semaine, il n'y a pas de précaution supplémentaire à prendre sauf si l'oubli a dépassé 4 jours. Dans ce cas, il faut prendre une contraception supplémentaire pendant 7 jours, certaines femmes pouvant avoir une reprise très rapide de l'activité ovarienne;

. en 3ème semaine, il faut veiller à ne pas allonger l'intervalle libre de 7 jours. Aussi, recommande-t-on d'enchaîner les 2 plaquettes, l'une après l'autre, ou bien on arrête pendant 7 jours et on reprend la plaquette suivante ;

- La deuxième méthode extrêmement simple consiste à recommander de prendre la pilule, mais en prenant des précautions supplémentaires jusqu'au début de l'autre plaquette y compris pendant les 7 jours d'arrêt. Cette réponse est sûre mais elle impose aux patientes de prendre des précautions pendant très longtemps, ce qui peut les amener à arrêter leur pilule (157).

- “Je n’ai pas repris ma pilule le “bon jour””

Si la patiente a débuté une nouvelle plaquette, exprès ou non, plus tôt que prévu (c’est-à-dire après un arrêt de moins de 7 jours pour une pilule à 21 comprimés), elle est normalement protégée.

Si l’intervalle entre 2 plaquettes a été supérieur à 7 jours (ou à 36 heures dans le cas d’une pilule combinée continue), l’efficacité contraceptive de votre pilule n’est plus assurée. Comme pour tout oubli supérieur à 12 heures, il faudra prendre des précautions contraceptives supplémentaires jusqu’à la fin de la plaquette suivante.

- “J’ai vomi une pilule”

Il est prudent, si un vomissement survient dans les 4 heures suivant l’absorption de la pilule, de prendre un autre comprimé. La plaquette se terminera un jour plus tôt et vous débuterez la plaquette suivante un jour plus tôt également.

- “J’ai avalé 2 comprimés le même jour”

Cet incident n’entraînera aucune conséquence fâcheuse. La patiente terminera sa plaquette avec un jour d’avance et la prise du premier comprimé de la plaquette suivante devra également être avancée d’un jour.

- “Mon enfant vient d’ingérer plusieurs de mes pilules, que dois-je faire ?”

La toxicité d’une absorption même massive d’estroprogestatifs est pratiquement nulle. Aucune mesure thérapeutique n’est nécessaire. Les seuls incidents possibles sont mineurs et transitoires : gynécomasties et légers saignements chez la petite fille.

- “J’ai perdu un comprimé, impossible de le retrouver, qu’est-ce que je fais ?”

Il faut prendre le comprimé suivant à la place et ainsi de suite. Comme précédemment, la plaquette sera terminée un jour plus tôt que d’habitude. Il faudra commencer la nouvelle plaquette un jour plus tôt qu’auparavant.

- “Faut-il arrêter la pilule de temps en temps pour reposer son corps ?”

Si la pilule convient, ce que la patiente et le médecin peuvent facilement déterminer, il n’y a aucune raison médicale pour arrêter une contraception dont vous avez besoin. Par contre, les arrêts intempestifs exposent immédiatement à un risque certain, celui d’une grossesse non désirée... Ainsi, peut-on prendre la pilule plusieurs années d’affilée sans danger, à condition d’être régulièrement suivie et conseillée par un médecin. Mais il est en fait rare qu’une femme utilise la pilule tout au long de sa vie, étant donnée la diversité des méthodes contraceptives.

- “Quel jour doit-on commencer à prendre sa pilule ?”

Si la patiente n’a jamais pris la pilule ou si elle l’a arrêtée, il faut attendre le moment des règles et commencer une plaquette dès le premier jour des règles, c’est-à-dire le premier jour du cycle.

Si la patiente est déjà en cours d’une plaquette comportant 21 comprimés, il faudra interrompre la prise de comprimés 7 jours quand la plaquette sera terminée (6 jours pour les pilules à 22 comprimés).

Après 7 jours et, cette fois, sans tenir compte des règles, il faut débiter une nouvelle plaquette. Aussi, commence-t-on une nouvelle plaquette le même jour de la semaine.

Si la patiente est en cours de plaquette d’une pilule à prise continue (28 comprimés), il faut débiter la nouvelle plaquette dès le lendemain de la prise du 28^{ème} comprimé.

- “La pilule est-elle efficace dès le premier jour ?”

Oui, si la patiente a bien commencé sa première plaquette un premier jour de règles ou après 7 jours d’arrêt maximum, si elle prenait déjà une pilule de 21 comprimés.

- “Y-a-t-il un moment idéal pour prendre sa pilule ?”

Il n’y a pas d’heure idéale. L’essentiel, une fois le moment choisi, est de s’y tenir à deux ou trois heures près, du moins durant la plaquette en cours pour garder un intervalle à peu près constant entre les prises.

Pour faciliter l’observance, la prendre au cours d’une action quotidienne !

- “Est-ce que je risque de devenir enceinte si j’ai des rapports pendant l’intervalle entre deux plaquettes à 21 ou 22 comprimés ?”

L’efficacité de la pilule reste constante, y compris pendant l’intervalle libre, à condition de reprendre à temps la plaquette suivante.

- “A quel moment puis-je changer de pilule ?”

En règle générale, une plaquette entamée doit toujours être terminée, sauf avis contraire du médecin. Après la période d’arrêt normal, la patiente peut commencer une autre pilule.

- “Je me suis trompée de rangée (ou de couleur) dans ma plaquette bi- ou triphasique. Que dois-je faire ?”

Il faut continuer dans la même rangée, c’est-à-dire dans la même couleur, puis dans la rangée suivante, plus dosée, s’il y a lieu. Pour compléter un cycle de 21 comprimés, il faut utiliser les comprimés les plus dosés d’une autre plaquette. Ensuite celle-ci sera bien sûr inutilisable.

- Métrorragies

Métrorragies précoces

Dans les premiers mois d’utilisation de la pilule, ceci est relativement fréquent et en particulier avec les minidosages. Il faut en avoir expliqué la possibilité à la patiente, sinon c’est une cause d’arrêt très fréquente. La persistance au-delà de trois mois peut inciter au changement de contraceptif.

Métrorragies tardives

Chez les patientes antérieurement bien réglées, il peut s’agir d’une atrophie endométriale. Il est facile de proposer pendant un cycle une pilule séquentielle avant de revenir à la pilule traditionnelle. Il faut également se méfier des autres causes de métrorragie.

- Aménorrhée entre deux plaquettes

Il faut éliminer par l'interrogatoire un oubli de pilule ou une interaction médicamenteuse et penser à une grossesse. La cause la plus probable est l'atrophie endométriale engendrée soit par un faible dosage en estrogènes soit un surdosage en progestatif. Il faut débiter normalement une nouvelle plaquette et consulter son médecin. La persistance du symptôme fait conseiller, pour un cycle, la prescription d'une pilule séquentielle qui favorisera une bonne repousse endométriale à la suite de quoi la pilule traditionnelle pourra être reprise.

- Décaler les règles

C'est une fréquente demande des femmes pour des raisons sportives ou du fait de vacances, de sorties....

S'il s'agit d'une contraception orale monophasique, il est élémentaire de continuer sans interruption avec une nouvelle plaquette autant que la femme le désire.

S'il s'agit d'une contraception biphasique ou triphasique, il faut continuer avec des comprimés de la même composition (même couleur) que ceux de la dernière rangée de la plaquette en cours. A la fin de la seconde plaquette, il est nécessaire de reprendre ses habitudes de prise. La plaquette qui a servi à prolonger la prise de comprimés sera inutilisable car incomplète.

Remarque : On ne dispose en tout que de 5 à 7 comprimés supplémentaires avec les triphasiques.

- "Puis-je prendre d'autres médicaments en même temps que la pilule ?"

Certains médicaments (des antibiotiques notamment) peuvent diminuer l'efficacité de la pilule. Il est donc indispensable de poser la question au médecin chaque fois que la patiente a besoin d'un traitement parallèlement à la prise de sa pilule.

- "Je fume. Est-ce que je peux prendre la pilule ?"

Dans l'absolu, fumer n'est pas une très bonne chose. L'association pilule et tabac est particulièrement déconseillée car elle augmente considérablement le risque d'accidents cardiovasculaires. En fonction du tabagisme, de l'état de santé et des antécédents, le médecin jugera s'il peut prescrire une pilule et laquelle.

Dans l'état actuel des connaissances, la pilule est en tout cas contre-indiquée à une femme fumeuse de plus de 35 ans.

- Prise de poids

Elle est fréquente et imprévisible au départ, mais acceptable si elle n'excède pas 2 à 3 kilos. Elle peut être due à une modification de l'appétit et à une rétention sodée.

Si la prise de poids est de 5 à 7 kilos, il faudra bien sûr arrêter la pilule et changer de contraception.

- "Combien de temps faut-il attendre entre l'arrêt de la pilule et le début d'une grossesse ?"

Il est fréquent d'être rapidement enceinte après l'arrêt de la pilule car l'ovulation peut reprendre très vite. Cependant, l'endomètre ne redevient tout à fait normal qu'en 6 semaines à 3 mois.

- "La pilule peut-elle rendre stérile ?"

La réponse apportée à cette question, par de nombreuses études à grande échelle, est sans ambiguïté. L'action de la pilule est réversible à 100 %, quelle que soit sa durée d'utilisation. Tout au plus, y-a-t-il une légère diminution de la fécondité pendant les 2 ou 3 mois suivant l'arrêt de la contraception orale. Puis, la patiente retrouve chaque mois les mêmes chances de devenir enceinte qu'une femme qui n'a jamais pris la pilule. Mais, il ne faut pas oublier qu'il est tout à fait normal de devoir attendre quelques mois. Et n'oublions pas non plus que les grossesses après l'oubli prolongé d'un seul comprimé ne sont pas rares...

- "Et si on devient enceinte sous pilule, n'y-a-t-il pas de risque pour l'enfant ?"

Dans la majorité des cas, la future maman peut être tout à fait rassurée. Il n'y a pas de raison médicale d'interrompre sa grossesse.

- "Si j'ai peur d'être enceinte, est-ce que je peux faire un test même sous pilule ?"

La réponse est oui. La pilule ne perturbe pas le résultat des tests de grossesse qui demeurent fiables et conservent toute leur valeur.

- Prise de pilule à l'envers

Il n'y a aucun problème s'il s'agit d'une pilule combinée monophasique, mais dans les autres cas, il faut simplement s'attendre à des possibilités de métrorragies.

- Interventions chirurgicales

Il était autrefois conseillé de stopper un mois avant l'intervention chirurgicale, la prise d'estroprogestatif. Actuellement, du fait du minodosage, l'arrêt est loin d'être systématique, d'autant qu'il y a volontiers prévention des thromboses post-opératoires par anticoagulant.

- Acné

L'acné peut être amélioré par tous les contraceptifs estroprogestatifs. Toutefois, ceux contenant un progestatif de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération ont un effet androgénique qui peut entraîner l'apparition d'une hyperséborrhée sous pilule.

Si l'acné existe avant le début de la contraception ou apparaît sous pilule, la référence reste une pilule à l'acétate de cyprotérone, DIANE 35*, mais, les progestatifs de 3^{ème} génération sont également intéressants (VARNOLINE*, MINULET*...).

- Médicaments tératogènes

La prise de médicaments tératogènes constitue une indication classique de la contraception orale qu'il faut commencer un mois avant la prise du médicament, mais l'arrêt de la contraception dépendra de la demi-vie du médicament qui peut être longue. Ainsi, après ROACCUTANE*, il faut continuer un seul mois, mais après TIGASON*, deux ans sont conseillés.

- Céphalées

Il faut essayer de différencier les céphalées non vasculaires des céphalées vasculaires de type migraines. La crainte sous-jacente pour le médecin est le risque d'hémorragie ou de thrombose cérébrale, bien que rien n'ait été démontré sur ce problème. C'est parfois pour la patiente une cause d'arrêt car le changement de pilule est rarement efficace.

Les migraines cataméniales dues à l'absence de prise d'estrogène pendant 7 jours peuvent être très améliorées par une prescription d'estrogènes naturels un à deux jours avant la fin du pilulier et se poursuivant pendant la phase d'arrêt.

XII. DE LA CONTRACEPTION AU THS

Face au vieillissement de la génération pilule, nombreuses sont les femmes de cette génération qui entament le passage vers la ménopause, alors qu'elles prennent encore une contraception.

Comment sait-on que l'on peut arrêter la contraception ?

Le problème se pose et va se poser de plus en plus souvent car les contre-indications d'âge à la prescription de la pilule contraceptive n'existent plus chez les femmes en bonne santé, sans facteur de risque vasculaire et ne fumant pas.

D'autre part, les femmes sous pilule n'ayant aucun symptôme de ménopause n'ont pas envie d'arrêter pour vérifier s'il y a ou non aménorrhée et ne comprendraient pas la nécessité de changer de traitement (passage des estrogènes de synthèse à des estrogènes naturels).

En pratique, on peut arrêter à l'âge "présumé" de la ménopause (50 ans environ).

Si l'on passe de la pilule au THS, à l'arrêt de la pilule, un test au progestatif négatif à trois reprises permet de débiter un THS. On peut également s'aider d'un bilan hormonal pour confirmer la ménopause en effectuant un dosage de FSH et E₂ au 7^{ème} jour d'arrêt de pilule avant la prise de la plaquette suivante.

- | | | |
|----------------------------------|---|---|
| - si FSH normale et E2 élevé. | → | ce n'est pas la ménopause, reprendre la pilule. |
| - si FSH élevé et E2 élevé | → | périménopause. Il n'y a pas de sécurité absolue au niveau contraception. |
| - si FSH élevé et E2 bas | → | ménopause confirmée ⇒ commencer le THS |

Si l'on passe d'une contraception orale par progestatifs seuls à un THS, le diagnostic de ménopause est plus facile à obtenir avec l'absence d'hémorragies de privation pendant la période d'arrêt du contraceptif.

⇒ substitution simple par THS

Remarque : Si la patiente utilise un dispositif intra-utérin, le diagnostic de ménopause est simple (aménorrhée + bouffées de chaleur). Il faudra retirer le DIU après quelques mois de THS car il est plus aisé de retirer ce dispositif en ayant corrigé l'atrophie génitale postménopausique.

CONCLUSION

De nombreux éléments concordants permettent de penser que l'hormonothérapie substitutive va poursuivre son expansion dans les années qui viennent :

- une meilleure information du public,
- la personnalité des femmes de 50 ans exerçant aujourd'hui sur le praticien une demande thérapeutique de plus en plus pressante,
- l'arrivée à l'âge de la ménopause des "générations-pilule", habituées à un suivi gynécologique et à la prise régulière de la contraception orale,
- l'arrivée à la cinquantaine des tranches d'âge issues du "baby-boom" de l'après-guerre,
- la valeur d'exemple des femmes traitées et satisfaites représentant souvent des modèles pour leur entourage,
- l'intérêt grandissant de la communauté médicale pour la ménopause et le THS,
- le remboursement des produits.

Cependant, le traitement hormonal de la ménopause ne consiste pas une obligation mais reste un choix et une opportunité offerte aux femmes qui le désirent ou qui en ont besoin. Il doit être bien compris, bien toléré, efficace sur les troubles climatériques et préventif sur les complications osseuses et cardiovasculaires.

Les bénéfices du THS de la ménopause ne se discutent plus. Ils sont démontrés. La nocivité semble nulle sur une durée de dix ans. Un seul doute persiste sur l'augmentation du cancer du sein après dix ans de traitement. Des études à long terme, avec les molécules et les doses prescrites actuellement, sont nécessaires pour conclure.

Pour l'instant, les professionnels de santé doivent avoir un triple objectif : traiter toutes les femmes (sauf contre-indications majeures), les suivre régulièrement, ce qui donne toute sa place au dépistage précoce des cancers..., faire poursuivre le traitement au minimum 5 ans ou mieux 10 ans pour obtenir les bénéfices démontrés.

Il n'y a pas de THS standard. Un THS peut être modifié, suspendu ou repris et il n'est jamais trop tard pour l'instaurer, même à distance lointaine de la ménopause. Mais, à l'inverse, il ne doit pas être instauré trop tôt, en particulier en début de périménopause pouvant conduire à l'abandon du traitement.

En terme de contraception hormonale, les modifications intervenues au cours de ces dernières années concernant les associations estroprogestatives visent à réduire la dose de stéroïdes utilisés en diminuant la dose d'éthinyl-estradiol, en utilisant un schéma d'administration triphasique et en ayant recours à des progestatifs de 3ème génération réputés à fort pouvoir antigonadotrope et à faible pouvoir androgénique. Cependant, ces nouvelles pilules ne permettent pas de résoudre les problèmes posés par la toxicité relative de l'éthinyl-estradiol (qui existe même à doses très faibles) et en aucun cas elles ne permettent d'élargir les prescriptions aux femmes considérées comme à risque sur le plan vasculaire.

La contraception progestative pure utilisant les prégnanes et les norprégnanes offre une solution intéressante chez les femmes présentant une contre-indication métabolique ou mammaire aux estroprogestatifs et chez la femme au-delà de 40 ans.

La contraception hormonale, après 35 ans d'études et d'expériences cliniques, demeure, du fait de son efficacité et de ses indications thérapeutiques associées (adolescente, préménopause) le chef de file de la contraception moderne.

Les recherches en matière de contraception visent actuellement à en augmenter l'efficacité tout en abaissant les effets secondaires, les risques et les contraintes.

Plusieurs axes d'orientation sont actuellement en voie de développement :

- le remplacement de l'éthinyl-estradiol par du 17 β estradiol au sein de la pilule estroprogestative pourrait apporter une amélioration en matière de tolérance métabolique et vasculaire,
- la création de nouveaux progestatifs dépourvus d'activité androgénique mais possédant une activité anti-minéralocorticoïde serait prometteuse en matière de contrôle tensionnel voire de prise de poids,
- l'utilisation du RU 486 comme contraceptif,
- les spermatozoïdes seraient les cibles de la contraception de demain,
- un vaccin anticonceptionnel serait même envisagé.

A l'heure où la pilule représente la contraception moderne, les recherches semblent extrêmement diversifiées et intensives visant à découvrir le contraceptif idéal.

BIBLIOGRAPHIE

- 001- **VANDER AJ, SHERMAN JH, LUCIANO DS**
 Physiologie humaine.
3ème édition, Québec, Les éditions de la Chenelière inc, 1995, 813 pages
- 002- **GUENARD H**
 Physiologie humaine.
2ème édit, Paris, Editions Pradel, 1996, 569 pages
- 003- **CALAS A, PERRIN JF, PLAS C, VANNESTE P**
 Précis de physiologie.
Paris, Doin éditeurs, 1997, 439 pages, Coll biosciences et techniques.
- 004- **GUYTON AC.**
 Précis de physiologie médicale.
8ème édit. Padoue(Italie), Piccin Nuova Libreria pour édit française, 1996, 959pages
- 005- **GANONG, WILLIAM F.**
 Physiologie médicale.
7ème édit. Paris, Masson, 1977, 665pages
- 006- **ALEXANDRE C, DOYON F, JAMIN C, LÊ MG, MARTIN PM, PRALET B, ROMAIN S, ROZENBAUM H, SITRUK-WARE R**
 Les traitements de la ménopause.
Rueil-Malmaison, Laboratoires Ciba-Geigy , PIL,1990, 127 pages
- 007- **BASDEVANT A, GOMPEL A**
 Estrogènes et progestatifs : pharmacologie et indications thérapeutiques
Editions Techniques, Encycl Méd Chir, Paris-France, endocrinologie-nutrition. 10-035 B10, 1995, 10 pages
- 008- **ROBERT C, VINCENT P**
 Biologie et physiologie humaines
Paris, Vuibert, 1995, 678 pages
- 009- **BIRKHAÜSER MH, ROZENBAUM H**
 La ménopause : Conférence européenne de consensus.
Montreux-Suisse, Paris, Editions Eska, 1996, 303 pages
- 010- **LORRAIN J, PLOUFFE L, RAVNIKAR V, SPEROFF L, WATTS N.**
 La ménopause : prise en charge globale et traitement.
Paris, Maloine ou Edisem, 1995, 421 pages
- 011- **TAURELLE R, TAMBORINI A.**
 La ménopause. Les abrégés,
Masson, Paris, 2ème éd, 1997, 230 pages
- 012- Laboratoires **FOURNIER**
 Attitudes. L'essentiel de la ménopause. La gynécologie tout en finesse : ménopause un problème de société.
Oesclim -Service Groupe Fournier

- 013- **BRICAIRE C.**
Ménopause : diagnostic traitement.
Impact Internat Endocrinologie, 1996, n°14, 60, 103-107
- 014- **TRELOAR AF**
Menstrual cyclicity and the menopause.
Maturitas, 1981, 3, 249-264
- 015- OMS, recherches sur la ménopause, rapport technique 670
Editions OMS, Genève, 1982
- 016- **MCKINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG**
The normal menopause transition.
Maturitas, 1992, 14, 103-115
- 017- **TAMBORINI A.**
La ménopause. Théorie et pratique de la prescription quotidienne en consultation gynécologique.
Université d'été CFS, 1997, 18
- 018- **CONSTENTIN P.**
Dossier fmc : La ménopause.
Impact pharmacien, 1996, n°5, 32-42
- 019- **KUTTENN F**
Monographie : traitement de la ménopause.
La Revue du Praticien, 1993, 43, 20, 2591-2673
- 020- **ROQUIER-CHARLES**
La ménopause : dossier.
Actualités pharmaceutiques, 1996, n°345, 38-46
- 021- **SHERMAN BM, KORENMAN SG.**
Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life.
J Clin Invest, 1975, 55, 699-706
- 022- **SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG.**
The menopausal transition : analysis of LH FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women.
J Clin Endocrinol Metab 1976, 42, 629-636
- 023- **RANNEVIK G, JEPPSSON S.**
Modifications périménopausiques des taux sériques des gonadotrophines, d'estrogènes, d'androgènes et de protéines de liaison des hormones sexuelles.
Reproduction humaine et hormones, 1992, 5, 6, 435-443
- 024- **RICHARDSON SJ, NELSON JF**
Follicular depletion during the menopausal transition.
Ann NY Acad Sci, 1990, 592, 13-20
- 025- **VON MÜLHEN D, KRITZ-SIWERSTEIN D, BARRET-CONNOR E.**
A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women.
Maturitas, 1995, 22, 71-78

- 026- Enquête "Premiers signes", (enquête nationale multicentrique sur les premiers phénomènes thermovasomoteurs de la ménopause) Coordination nationale in. : Dr Pierre Marès. Comment vos patientes vivent-elles leur péri-ménopause ? *Laboratoire Zyma éditions, Rueil-Malmaison, 1995, 28 pages*
- 027- **MINAIRE P, BUZELIN JM**
Epidemiology of urinary incontinence in stage A, ed. urinary incontinence *Chrchill Livingston, Edimbourg, Londres, New-York, 1992, 1-12*
- 028- **ROQUIER-CHARLES**
L'ostéoporose.
Actualités Pharmaceutiques, 1997, n° 354, 7 pages
- 029- **INSERM**, expertise collective.
Ostéoporose, stratégie de prévention et de traitement.
Paris.Edit INSERM, 1996.
- 030- **LAUGIER P, BERGER G, DE VERNEJOU MC**
Remodelage osseux : méthodes d'évaluation
La Revue du Praticien, 1998, 48, 1185-1190
- 031- **LAROCHE M, ORCEL P, ALEXANDRE C, CAILLOT-AUGUSSO A.**
Session ostéoporose.
La Revue de Rhumatisme : Maladies des os et articulations, 1998, 65, 5bis, 107 S-114S
- 032- **SHAPIRA D, SHAPIRA C.**
Osteoporosis : the evolution of scientific term.
Osteoporosis int, 1992, 2, 164-167
- 033- Consensus development conference 1993 : diagnosis, prophylaxies and treatment of osteoporosis.
AM.J.MED, 1993, 94, 646-650
- 034- World Congress on Osteoporosis .
Osteoporosis int, 1996, 6 (suppl 1)
- 035- **ALEXANDRE C** et coll.
Ostéoporose primitive (supplément pédagogique) 1997, 64 ,35 , 55, 123 pages
- 036- **RANDELL A, SAMBROOK PN, NGUYEN TV, LAPSLEY H, JONES G, KELLY PJ** et al.
Direct clinical and welfare cost of osteoporosis fractures in elderly men and women.
Osteoporosis int, 1995, 5, 427-432
- 037- **TOGERSON DJ, REID DM.**
The economics of osteoporosis and its prevention.
Pharmacol economics, 1997, 2, 126-138
- 038- **LEVY E.**
Peut-on établir un rapport entre les coûts et les bénéfices (directs ou indirects) des traitements de la ménopause ?
Rapport présenté à la conférence de consensus de la Fondation de l'Avenir, Paris, 11-13 avril 1991.
- 039- **SALOMON PY.**
Prévenir et traiter l'ostéoporose : Le Cahier Pratique du Moniteur.
Le Moniteur des Pharmacies, 1996, n°2193, 42-44

- 040- **RIGGS BL, MELTON LJIII**
Involutionnal osteoporosis.
N.engl J.med, 1986, 314, 676-1686
- 041- **ALEXANDRE C.**
Ostéoporoses de l'adulte.
Encycl Med Chir, Paris-France, Appareil locomoteur, 14027 G¹⁰-10, 1989, 12 pages
- 042- **PERROT S.**
Rhumatologie.
Editions ESTEM, Paris, 1995, collection MEDLINE, 225 pages
- 043- **BOISSIER MC.**
Décision en rhumatologie
Edition Vigot, Paris, 1996, 372 pages, Collection "décision en..."
- 044- **RIGGS BL, MELTON III LJ**
Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis.
Am J MED, 1983, 75, 899-901
- 045- **MIGNOT G.**
Prévention des fractures de la femme âgée.
Dossier Prescrire, 1998, 18, n°183, 291-297
- 046- **DELMAS D, GARNERO P.**
Intérêt clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose.
La Revue du Rhumatisme (suppl pédagogique), 1997, 64(3), 57 SP-59 SP
- 047- **MEUNIER PJ**
Les ostéoporoses : monographie
La Revue du Praticien, 1995, 45, 1079-1135
- 048- World Health Organisation study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis in who technical report series 843.
Genève, World Health Organisation, 1994, 1- 129
- 049- **KUNTZ D.**
Maladies métaboliques osseuses de l'adulte.
Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1996, 486
- 050- **CARVILLE C, CASTAIGNE A.**
Ménopause, risque cardio-vasculaire et traitement hormonal substitutif.
La Lettre du Gynécologue, 1997, n°219, 14-19
- 051- **BADER A, SACREZ J, LANGER B, SACREZ A.**
Estrogènes naturels et système cardio-vasculaire.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1996, 25, 233-237
- 052- **HERON E.**
Risque cardio-vasculaire : ménopause et estrogénothérapie substitutive.
La Lettre du Gynécologue, 1997, n°218, 18-22
- 053- **GALINIER M, BOUNHOURE JP.**
Traitement hormonal substitutif de la ménopause et coeur.
La Revue du Praticien, 1997, 47, 169-1172

- 054- **LEVAILLANT JM**
Convergences. La ménopause , le cancer de l'endomètre et l'échographie vaginale.
Gynécologie internationale, 1997, 6, n°2, 54-57
- 055- **HELMRICH Sp, SHAPIRO S, ROSENBERG L, et al.**
Risk factors for breast cancer.
Am J Epidemiol, 1983, 117, 35-45
- 056- **ROBINSON D, FRIEDMAN L, MARCUS K, TINKLENBERG J, YESAVAGE J.**
Estrogen replacement therapy and memory in older women.
J. Am. Geriatr Soc, 1994, 42, 919-922
- 057- **TANG MX, JACOBS D, STERN Y.**
Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.
Lancet, 1996, 348, 429-432
- 058- **KAWAS C, RESNIK S, MORRISON A et al**
A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease.
The baltimore longitudinal of aging neurology, 1997, 48, 1517-1521
- 059- **WIKLIND I, HOLST J, KALLBERG J et al.**
A new methodological approach to the evaluation of quality of life in post menopausal women.
Maturitas, 1992, 14, 211-224
- 060- **TAMBORINI A.**
La ménopause . Les dossiers du Praticien.
Impact Médecin Hebdo, 1996, n°315, 14 pages
- 061- **DARNIS E, MESRINE S.**
Ménopause : diagnostic, conséquences, principes du traitement.
Impact internat, 1997, n°17, 60 , 154, 173-182
- 062- Le traitement de la ménopause. Le bloc pratique de FMC.
Impact Médecin Quotidien, 1995, n°718, 15 pages
- 063- **BOUILLANNE O, PIETTE F.**
Traitement hormonal substitutif de la ménopause après 70 ans. Doit-on l'instituer ?
La Revue du Praticien, 1998, 48, 1399-1400
- 064- **BELAISH J.**
Quand commencer et quand arrêter le traitement de la ménopause ?
Le concours médical, 1998, 120, n°13, 931-932
- 065- **ROZENBAUM H.**
Pourquoi la ménopause est-elle devenue un problème de santé publique ?
Thérapie, 1998, 53, 49-59
- 066- **ROZENBAUM H.**
Progestatifs de synthèse.
Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 85 A ¹⁰, 1997, 14 pages

- 067- **TAMBORINI A.**
Intérêt et place des posologies estrogéniques modérées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Le point de vue clinique.
Reproduction humaine et hormones, 1996, 9, 3, 8-12
- 068- **ROZENBAUM H, DREYFUS JP.**
Pourquoi la majorité des femmes ménopausées ne se traitent pas ? Avantages des traitements sans règles.
Reproduction humaine et hormones, 1992, 5, 595-604
- 069- **TAMBORINI A.**
THS : conduite pratique.
Contraception, Fertilité, Sex, 1996, 24, n°6, 444-451
- 070- **BELAISH J, JANAUD A, DRIGUEZ PA.**
Les différentes modalités de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.
Contraception, Fertilité, Sex, 1992, 20, n°1, p 47-55
- 071- **LANSAC J, LECOMPTE P.**
Ménopause in gynécologie pour le praticien, 4ème édit.
Editions SIMEP, Paris, 1994, collection Pour le Praticien, 554 pages
- 072- **LAFFARGUE F, DAURES JP.**
Oestrogènes, Progestatifs et cancer de l'endomètre
La Revue du Praticien, 1993, 43, 20, 2603-2609
- 073- **SALOMON Y.**
Hormonothérapie de la ménopause .
Le Moniteur des Pharmacies, 1997, n°2211, 43-54
- 073- **FALKEBERIN M, PERSSON I, TERENT A, ADAMI HO, LITHELL M,**
bis **BERSTRON R.**
Hormone replacement therapy and the risk of stroke.
Arch Intern Med, 1993, 153, 1201-1209
- 074- **NABULSI AA, FOLSON AR, WHITE A, PATSCH W, HEISS G, WU K.**
Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factor in post-menopausal women.
N Engl J Med, 1993, 328, 1069-1075
- 075- **SOLIGNAC M.**
Traitement hormonal substitutif et risque cardio-vasculaire. Les enseignements de l'étude PEPI.
La Revue du Gynécologue, 1995, 6-7, 356-360
- 076- **BOUCHARD P.**
Le traitement substitutif de la ménopause a-t-il un effet vasculaire bénéfique ?
Le Concours Medical, 1998, 120, n°6, 384-385
- 077- Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer.
Lancet, 1997, 350, 1047-1059
- 078- Traitement hormonal substitutif de la ménopause chez une femme antérieurement traitée pour un cancer du sein.
La Presse Médicale, 1996, 25, n°4, 141-144

- 079- **LEMAIRE V, RIBOT C.**
Estrogènes ou anti-estrogènes dans la déminéralisation postménopausique ?
Le concours médical, 1998, 120, n°12, 839-840
- 080- **BERESFORD SA, WEISS NS et al**
Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in post menopausal women.
Lancet, 1997, 349, 458-461
- 081- **LEMAIRE V.**
THS de la ménopause et risque de cancer de l'endomètre.
Le concours médical, 1997, 119, 13, 926
- 082- **POTTER D, BOSTICK RM, GRANDITS A.**
Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel : the minnesota cancer prevention research unit case control study.
Cancer Epidemiol Biom Prev, 1996, 5, 779-784
- 083- **GROSTEIN F, STAMPFER MJ et al.**
Post menopausal hormone therapy and mortality.
N Engl J Med, 1997, 336, 1769 à 1775
- 083- **LEMAIRE V.**
bis Traitement hormonal substitutif de la ménopause et mortalité.
Le concours médical, 1997, 119, n°31, 2292
- 084- **HASSOUN D, BUHLER M**
XIIIe journée de techniques avancées en gynécologie-obstétrique et pédiatrie.
Ostéoporose et santé publique : coût des traitements, coût de la maladie.
Paris, Editions AGPA, 211-215
- 085- **DRAPIER-FAURE E, ELTA D, ROZENBAUM H.**
La périménopause.
Impact Médecin, 1998, n°393, 14 pages
- 086- **MENSIER A, LOPES P.**
La contraception.
La Revue du Praticien, 1996, 46, 119-128
- 087- **TOULEMON L, LERIDON H.**
Vingt années de contraception en France, 1968-1988.
Population, 1991, 46, 4, 777-812
- 088- **TOULEMON L, LERIDON H.**
Maîtrise de la fécondité et appartenance sociale, contraception, grossesses accidentelles et avortements.
Population, 1992, 47, 1, 1-46
- 089- **GOMPEL A.**
Contraceptions et contragestion, la monographie.
La Revue du Praticien, 1995, 45, 2391-2458
- 090- **GEVREY M.**
Cancer du sein : vers la fin d'un tabou.
Impact Médecin Hebdo, 1998, n°413, 35

- 091- **RUF H, GAMMERRE M, CONTE M.**
Régulation des naissances.
Edit Techniques, Encycl Méd Chir (Paris, France) gynécologie, 738 A¹⁰, 1990, 20 pages
- 092- Conférence des Laboratoires **SOLVAY-PHARMA.**
Ménopause. Climaston, un nouveau combiné estroprogestatif.
Impact Med Hebdo, 1998, n°413, 51
- 093- **AZOULAY- BARJONET C, CONSTENTIN J.**
La contraception orale : les dossiers de fmc du pharmacien.
Impact pharmacien, 1997, n°23, 24-29
- 094- **BAUDET JH, SEGUY B, AUBARD Y.**
Révision accélérée en gynécologie. 4e édition
Paris, Maloine, 1992, 288 pages
- 095- **RENOLLEAU C, SEBBAN E.**
Conduite pratique en gynécologie.
Thoiry. Editions Heures de France, 1996, 428 pages, coll Réflexes.
- 096- **GIRAUD JR, BREMOND A, ROTTEN D.**
Gynécologie : les abrégés, 3ème édition.
Paris, Masson, 1997, 359 pages
- 097- **ROZENBAUM H.**
Estrogènes.
Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Gynécologie 85A¹⁵, 1997, 10 pages
- 098- **FOBERTHY K.**
Pharmacokinetics of ethinyl-estradiol in humans : methods find.
Exp Clin Pharmacol, 1982, 4, 133-141
- 099- **ORME M.**
The third SK and F prize lecture university of London, 1981.
The clinical pharmacology of oral contraceptive steroids.
Br. J.Clin Pharamacol, 1982, 14, 31-42
- 100- **DUMOND E.**
Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale.
Prescrire, 1998, 48, n°182, 204-217
- 101- Who collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception
"Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives : results of an
international multicenter case-control study".
Lancet, 1997, 349, 1202-1209
- 102- **VANDENBROUCKE JP et al.**
"Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of
factor V Leiden mutation".
Lancet, 1994, 344, 1453-1457
- 103- **PETTITI DB et al.**
"Stroke in users of low-dose oral contraceptives"
N Engl J Med, 1996, 335 (1), 8-15

- 104- **THOROGOOD M** et al.
 "Fatal stroke and use of oral contraceptives : findings from a case-control study".
Am J Epidemiol, 1992, 136 (1), 35-45
- 105- **SCHWARTZ SM** et al
 "Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women".
Ann Intern Med, 1997, 127, 596-603
- 106- World Health Organisation collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception "Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives : results of an international , multicentre, case-control study".
Lancet, 1996, 348, 505-510
- 107- World Health Organisation collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception "Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international multicentre case-control study".
Lancet, 1996, 348, 498-505
- 108- **HANNAFORD PC** et al.
 "Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study".
Stroke, 1994, 25 (5), 935-942
- 109- **LIDEGAARD O.**
 "Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack : results of a case-control study".
BMJ, 1993, 306, 956-963
- 110- **TZOURIO C** et al.
 "Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women".
BMJ, 1995, 310, 830-833
- 111- **PETTITI DB** et al.
 "Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, non contraceptive estrogens, and other factors".
Jama, 1979, 242 (11), 1150-1154
- 112- **PINI M** et al.
 "Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias".
Recenti Progressi Medicina, 1996, 87 (7-8), p 331-337
- 113- **NATER B** et **REGLI F.**
 "Thrombose veineuse cérébrale : maladie méconnue".
Med Hyg, 1995, 53, 1125-1128
- 114- **HEINEMANN LAJ** et coll.
 "Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke : results from international study on oral contraceptives and health of young women".
BMJ, 1997, 315, 1502-1504
- 115- **LIDEGAARD O.**
 "Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism : the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease".
Br J Obstet Gynaecol, 1995, 102, 153-159

- 116- Anonyme
Tabac, pilule et migraine.
Actualités pharmaceutiques, 1995, n°331, 49
- 117- **MAC GREGOR EA**
"Migraine and combined oral contraceptives- a response to the joint statement".
Br J Family Planning, 1995, 21, 5-17
- 118- **VESSEY M** et al.
"Oral contraceptives and venous thromboembolism : findings in a large prospective study".
BMJ, 1996, 292, 526
- 119- **PABINGER I** et al.
"Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication".
Throm Haemost, 1994, 71 (5), 548-552
- 120- World Health Organisation collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception "Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of international multicentre case-control study".
Lancet, 1995, 346, 1575-1582
- 121- **FARMER RDT** et **PRESTON TD**.
"The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives".
J Obstet Gynaecol, 1995, 15 (3), 195-200
- 122- **SPITZER WO** et al.
"Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders : an international case-control study".
BMJ, 1996, 312, 83-88
- 123- **LEWIS MA** et al.
"The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens : role of bias in observational research".
Contraception, 1996, 54, 5-13
- 124- **DOUKETIS JD** et al.
"A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy".
Arch Intern Med, 1997, 157, 1522-1530
- 125- **JICK H** et coll.
"Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components".
Lancet, 1995, 346, 1589-1593
- 126- **GRODSTEIN F** et al.
"Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women".
Lancet, 1996, 348, 983-987
- 127- **VESSEY MP** et al.
"Mortality among oral contraceptive users : 20 year follow up of women in a cohort study".
BMJ, 1989, 299, 1487-1491

- 128- World Health Organisation collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception "Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease".
Lancet, 1995, 346, 1582-1588
- 129- **VANDENBROUCKE JP** et al.
"Mortality from venous thromboembolism and myocardial infarction in young women in the Netherlands".
Lancet, 1996, 348, 401-402
- 130- **BLOEMENKAMP KWM** et al.
"Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen".
Lancet, 1995, 346, 1593-1596
- 131- **THOMAS DP** et **ROBERTS HR**
"Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis"
Ann Intern Med, 1997, 126 (8), 638-644
- 132- **NACHMAN RL** et **SILVERSTEIN R.**
"Hypercoagulable states".
Ann Intern Med, 1993, 119 (8), 819-827
- 133- **FARMER RDT** et al.
"Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives".
Lancet, 1997, 349, 83-88
- 134- **FARMER R.**
"Safety of modern oral contraceptives-Letter".
Lancet, 1996, 347, p 259
- 135- **ROSING J** et al.
"Oral contraceptives and venous thrombosis : different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives".
Br J Haematol, 1997, 97, 233-238
- 136- Anonyme.
"Les contraceptifs oraux dits de troisième génération augmentent le risque thromboembolique".
Revue Prescrire, 1996, 16 (160), 215-217
- 137- **BELAISCH J.**
Pilule et phlébite.
Le concours médical, 1998, vol 120, n°25, 1826
- 138- **GOMPEL A, ONARD JC, POITOUT Ph.**
Thromboses veineuses et oestroprogestatif de 3ème génération.
La Revue du Praticien, 1997, 47, 5-7
- 139- **CROFT P** et **HANNAFORD PC.**
"Risk factors for acute myocardial infarction in women : evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study".
BMJ, 1989, 298, 165-168

- 140- **COLDITZ GA** for the Nurses' health study research group.
 "Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up : the Nurses' health study"
Ann Intern Med, 1994, 120 (10), 821-826
- 141- **LEWIS MA** et al.
 "The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women".
Contraception, 1997, 56, 129-140
- 142- **JICK H** et al.
 "Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives"
Lancet, 1996, 347, 627-628
- 143- **ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ G.**
 Oral contraceptives and breast cancer : review and metaanalysis.
Cancer, 1990, 66, 2253-2263
- 144- **ROOKUS MA, VAN LEENWEN FE.**
 Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years.
Lancet, 1994, 334, 844-851
- 145- **BERSTEIN L, PIKE MC, KRAILO M, HENDERSON BE.**
 Update of the Los Angeles study and breast cancer in : Mann RD (eds)
 Oral contraceptive and breast cancer.
London : Parthenon Publishing Group, 1990, 169-180
- 146- **PLU-BUREAU G, LÊ M, SITRUK-WARE R, THALABARD JC, MAUVAIS-JARVIS P.**
 Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease.
Br J Cancer, 1994, 70, 270-277
- 147- Anonyme.
 The cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the national institute of child health and human development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use.
N Engl J Med, 1987, 316, 650-655
- 148- Anonyme.
 Inefficacité des contraceptifs oraux par interaction médicamenteuse.
 Actualités Médicaments -Vigilance
Prescrire, 1995, 15, n°152, 431-432
- 149- **DURANTEAU L, LOGEROT-LEBRUN H.**
 Contraception hormonale chez la femme.
Médecine Thérapeutique, 1996, vol 2, n°6, 453-464
- 150- **QUEREUX C.**
 Pilules estroprogestatives.
Contraception Fertil-Sex, 1995, vol 23, n°6, 366-375
- 151- **BELAISH J.**
 La contraception (2).
Impact Médecin Hebdo, Les Dossiers du praticien, 1995, n°298, 3-14

- 152- **COUMAU C, RIOU S, BENKIMOUN P.**
Trente ans de pilule.
Impact Médecin Hebdo, 1997, n°388, 5-13
- 153- **BELAISH J, DERRIEN J.**
La contraception en 1995.
Impact Médecin Hebdo, Les Dossiers du praticien, 1995, n°297, 3-7
- 154- **DUFOUR P, VINATIER D, QUERLEU D.**
Cancer de l'endomètre.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 1998, 620-A¹⁰, 18 pages
- 155- **JAMIN C**
Contraception estroprogestative et pathologies cardiovasculaires.
Contraception, fertilité, sexualité, la fin d'une polémique sur le troisième génération.
Journal français de médecine de la reproduction, 1998, vol 26, n°5, 331-337
- 156- Laboratoire **THERAMEX**. Actualités Produits
ESTREVA, une forme orale.
Le Moniteur des Pharmaciens, 1998, n° 2255, 63
- 157- **CASTEL I.**
Hormonothérapie substitutive CLIMARA 50.
Le Moniteur des Pharmaciens 1998 ; n° 2273
- 158- Dictionnaire **VIDAL**
O.V.P Editions, 1998

- TABLE DES MATIERES -

| | |
|--|-------------|
| Plan..... | p 1 |
| Introduction..... | p 7 |
| PREMIERE PARTIE- LA FONCTION OVARIENNE..... | p 8 |
| I. <u>L'EVOLUTION DE L'OVAIRE ET LE CYCLE OVARIEN.....</u> | p 9 |
| 1. Le cycle menstruel..... | p 9 |
| 2. Le cycle ovarien..... | p 9 |
| 2.1. Le développement du follicule et de l'ovule..... | p 10 |
| 2.1.1. L'ovogénèse..... | p 10 |
| 2.1.2. La croissance folliculaire..... | p 12 |
| 2.2. La formation du corps jaune..... | p 14 |
| II. <u>LA REGULATION DE LA FONCTION OVARIENNE.....</u> | p 15 |
| 1. Description des trois étages..... | p 16 |
| 1.1. L'hypothalamus..... | p 16 |
| 1.2. L'hypophyse..... | p 16 |
| 1.3. L'étage ovarien..... | p 17 |
| 1.4. Les applications en contraception et ménopause..... | p 17 |
| 2. Concentrations plasmatiques hormonales au cours d'un cycle menstruel..... | p 18 |
| 3. Régulation hormonale de la fonction ovarienne..... | p 18 |
| III. <u>LES ESTROGENES.....</u> | p 21 |
| 1. Hormone: définition, mode d'action, régulation..... | p 21 |
| 1.1. Qu'est-ce qu'une hormone ?..... | p 21 |

| | |
|--|------|
| 1.2. Mode d'action des hormones..... | p 22 |
| 1.2.1. Récepteurs membranaires et intracellulaires..... | p 22 |
| 1.2.2. Mode d'action des hormones à récepteurs intracellulaires..... | p 23 |
| 1.2.3. Régulation des récepteurs..... | p 24 |
| 2. Présentation des différents estrogènes..... | p 24 |
| 2.1. Classification..... | p 25 |
| 2.1.1. Origine..... | p 25 |
| 2.1.2. Structure..... | p 25 |
| 2.2. Synthèse des estrogènes..... | p 27 |
| 2.3. Sort des estrogènes..... | p 30 |
| 2.3.1. Transport..... | p 30 |
| 2.3.2. Métabolisme-dégradation..... | p 30 |
| 2.4. Comparaison de trois estrogènes sur le plan pharmacocinétique.. | p 30 |
| 2.5. Propriétés physiologiques et rôle des estrogènes..... | p 33 |
| 2.5.1. Organes cibles..... | p 34 |
| 2.5.2. Propriétés physiologiques proprement dites..... | p 34 |
| 2.5.2.1. Action des estrogènes sur le tractus génital..... | p 35 |
| 2.5.2.2. Action des estrogènes sur les caractères sexuels secondaires..... | p 36 |
| 2.5.2.3. Effets des estrogènes sur le squelette..... | p 36 |
| 2.5.2.4. Effets des estrogènes sur la peau..... | p 37 |
| 2.5.2.5. Effets sur l'équilibre hydro-électrolytique..... | p 37 |
| 2.5.2.6. Effets des estrogènes au cours de la grossesse..... | p 37 |
| 2.5.2.7. Effets des estrogènes sur la lactation..... | p 39 |

DEUXIEME PARTIE - L'ESTROGENOTHERAPIE.

| | |
|----------------------|------|
| Ses indications..... | p 40 |
|----------------------|------|

Chapitre 1. LA MENOPAUSE.....

| | |
|---------------------------------|------|
| I. <u>L'EPIDEMIOLOGIE</u> | p 42 |
|---------------------------------|------|

| | |
|--|------|
| II. <u>MENOPAUSE, PERIMENOPAUSE, POSTMENOPAUSE</u> | p 44 |
|--|------|

| | |
|---|------|
| III. <u>LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENOPAUSE</u> | p 47 |
|---|------|

| | |
|---|------|
| 1. La préménopause..... | p 47 |
| 1.1. Première phase dite phase folliculaire courte..... | p 48 |
| 1.2. Seconde phase dite "du corps jaune inadéquat"..... | p 49 |
| 1.3. Troisième phase de préménopause : l'anovulation..... | p 49 |
| 2. La postménopause ou ménopause confirmée..... | p 50 |
| | |
| IV. <u>CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA MENOPAUSE</u> | p 52 |
| 1. Les signes cliniques de la péri à la postménopause débutante..... | p 53 |
| 1.1. Irrégularités des cycles..... | p 53 |
| 1.2. Troubles vasomoteurs..... | p 53 |
| 1.3. Troubles psychiques..... | p 54 |
| 1.4. Troubles sexuels..... | p 55 |
| 1.5. Troubles urinaires..... | p 55 |
| 1.6. Modifications cutanées et pileuses..... | p 56 |
| 1.7. Prise de poids..... | p 56 |
| 1.8. Estrogènes et fonctions cérébrales..... | p 56 |
| 2. Les conséquences à long terme..... | p 57 |
| 2.1. L'ostéoporose..... | p 57 |
| 2.1.1. Rappels sur la structure du tissu osseux..... | p 57 |
| 2.1.2. Ostéoporose : Définitions..... | p 60 |
| 2.1.3. Epidémiologie..... | p 63 |
| 2.1.4. Deux types d'ostéoporose primitive..... | p 64 |
| 2.1.5. Facteurs de risques de l'ostéoporose..... | p 66 |
| 2.1.6. Symptomatologie clinique..... | p 68 |
| 2.1.7. Marqueurs biochimiques modernes du remodelage osseux..... | p 69 |
| 2.1.8. Mesure de la densité osseuse..... | p 70 |
| 2.1.9. Médicaments de l'ostéoporose..... | p 73 |
| 2.2. Les conséquences cardiovasculaires..... | p 75 |
| 2.2.1. Effets de la ménopause sur le système vasculaire..... | p 76 |
| 2.2.2. Effets de la ménopause sur les facteurs de risque d'athérosclérose... p 77 | |
| 2.3. Les cancers en postménopause..... | p 78 |
| 2.3.1. Au niveau des ovaires..... | p 78 |
| 2.3.2. Au niveau du col utérin..... | p 78 |
| 2.3.3. Au niveau de l'endomètre..... | p 78 |
| 2.3.4. Au niveau du sein..... | p 79 |

| | |
|--|-------|
| V. <u>LE THS, TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF</u> | p 79 |
| Introduction..... | p 79 |
| 1. Généralités..... | p 80 |
| 1.1. Comment traiter ?..... | p 80 |
| 1.1.1. Le THS..... | p 80 |
| 1.1.2. Les autres traitements..... | p 81 |
| 1.2. Qui traiter ?..... | p 81 |
| 1.3. Quand traiter ?..... | p 82 |
| 1.4. Bilan de départ-surveillance..... | p 84 |
| 2. L'hormonothérapie substitutive..... | p 87 |
| 2.1. L'estrogénothérapie substitutive..... | p 87 |
| 2.1.1. Estrogènes retenus dans la ménopause..... | p 87 |
| 2.1.2. Voies d'administration..... | p 87 |
| 2.1.2.1. Voie orale..... | p 88 |
| 2.1.2.2. Voie cutanée..... | p 88 |
| 2.1.3. Posologies..... | p 90 |
| 2.1.4. Médicaments..... | p 91 |
| 2.1.5. Traitements estrogéniques locaux..... | p 94 |
| 2.2. Les progestatifs..... | p 94 |
| 2.2.1. Généralités..... | p 94 |
| 2.2.2. Voie d'administration..... | p 95 |
| 2.2.3. Choix d'un progestatif..... | p 95 |
| 2.2.4. Médicaments..... | p 97 |
| 2.3. L'association estrogène + progestatif..... | p 98 |
| 3. Les modalités du traitement..... | p 99 |
| 3.1. La périménopause..... | p 99 |
| 3.1.1. Un consensus de prise en charge de la périménopause existe-t-il ?.... | p 99 |
| 3.1.2. Le traitement hormonal et la périménopause..... | p 100 |
| 3.1.2.1. Traitement hormonal substitutif non freinateur..... | p 100 |
| 3.1.2.2. Traitement hormonal substitutif freinateur..... | p 101 |
| 3.2. La ménopause confirmée..... | p 102 |
| 3.2.1. Les différents protocoles thérapeutiques..... | p 102 |
| 3.2.1.1. Protocole séquentiel discontinu..... | p 102 |
| 3.2.1.2. Protocole séquentiel continu..... | p 104 |
| 3.2.1.3. Protocole combiné continu..... | p 105 |
| 3.2.1.4. Traitement par estrogènes seuls..... | p 106 |

| | |
|--|--------------|
| 3.2.1.5. Autres protocoles modulables..... | p 106 |
| 3.2.2. Les avantages des deux schémas..... | p 107 |
| 3.2.3. Les différentes associations estroprogestatives..... | p 108 |
| 3.2.4. Les principaux produits disponibles dans le traitement de la ménopause..... | p 108 |
| 3.2.5. Le choix du traitement..... | p 108 |
| 3.2.5.1. Quel protocole ?..... | p 110 |
| 3.2.5.2. Quelle voie ?..... | p 110 |
| 3.2.5.3. Cas particulier : modifications saisonnières de l'administration d'estrogènes..... | p 111 |
| 4. Personnalisation du traitement..... | p 111 |
| 4.1. Le traitement n'est pas bien toléré..... | p 112 |
| 4.2. Le traitement n'est pas efficace : des symptômes persistent..... | p 112 |
| 4.3. Les règles surviennent en dehors de la fenêtre thérapeutique..... | p 113 |
| 4.4. Les métrorragies perthérapeutiques..... | p 113 |
| 4.5. Les faux incidents..... | p 113 |
| 4.6. Les cas particuliers..... | p 114 |
| 4.6.1. Fibromes et polypes..... | p 114 |
| 4.6.2. Mastopathies bénignes..... | p 115 |
| 4.6.3. THS tardif..... | p 115 |
| 4.6.4. En cas d'hystérectomie..... | p 115 |
| 5. L'observance..... | p 116 |
| 5.1. Facteurs de l'observance..... | p 116 |
| 5.1.1. La femme..... | p 116 |
| 5.1.2. Le médecin..... | p 116 |
| 5.1.3. Le THS..... | p 116 |
| 5.2. Motifs d'arrêt du THS..... | p 117 |
| 5.3. Comment optimiser l'observance ?..... | p 117 |
| 6. Contre-indications..... | p 117 |
| 6.1. Contre-indications absolues..... | p 117 |
| 6.2. Contre-indications relatives..... | p 118 |
| 6.2.1. Gynécologiques..... | p 118 |
| 6.2.2. Autres contre-indications relatives..... | p 118 |
| 7. THS et risque cardiovasculaire..... | p 119 |
| 7.1. Hormonothérapie substitutive et risque coronarien..... | p 119 |

| | |
|--|-------|
| 7.2. Hormonothérapie substitutive et AVC..... | p 120 |
| 8. THS et cancer..... | p 122 |
| 8.1. Cancer du sein..... | p 122 |
| 8.2. Cancer de l'endomètre..... | p 124 |
| 8.3. Cancer du colon..... | p 124 |
| 9. Mortalité et THS..... | p 124 |
| 10. Coût du THS | p 125 |
| 10.1. Coût direct du THS..... | p 126 |
| 10.2. Les coûts liés aux pathologies de la ménopause : | |
| Quelle est la part que l'on peut éviter par le traitement ?..... | p 126 |
| VI. <u>NOUVEAUTES EN 1998</u> | p 127 |

Chapitre 2. LA CONTRACEPTION ORALE.....

| | |
|---|-------|
| Introduction..... | p 132 |
| I. <u>GENERALITES</u> | p 132 |
| 1. Différentes méthodes de régulation des naissances | p 132 |
| 1.1. La contraception orale..... | p 132 |
| 1.2. La contraception par dispositif intra-utérin (DIU)..... | p 132 |
| 1.3. Les autres contraceptions..... | p 132 |
| 1.3.1. Contraceptions "barrières"..... | p 132 |
| 1.3.2. Méthodes naturelles..... | p 133 |
| 1.3.3. Stérilisation tubaire..... | p 133 |
| 1.3.4. Contraception masculine..... | p 134 |
| 1.3.5. Contraception post-coïtale..... | p 134 |
| 2. Répartition des méthodes de régulation des naissances..... | p 134 |
| 3. Critères d'une contraception satisfaisante..... | p 136 |
| 3.1. Efficacité..... | p 136 |
| 3.2. Innocuité..... | p 136 |
| 3.3. Réversibilité..... | p 136 |
| 3.4. Acceptabilité..... | p 137 |

| | |
|--|-------|
| II. <u>MODE D'ACTION D'UN CONTRACEPTIF ORAL</u> | p 137 |
| 1. Les estroprogestatifs..... | p 137 |
| 1.1. Les estroprogestatifs combinés..... | p 137 |
| 1.2. La pilule séquentielle..... | p 137 |
| 2. Les progestatifs seuls..... | p 138 |
| 2.1. Les progestatifs normodosés (ou macrodosés) et injectables..... | p 138 |
| 2.2. Les microprogestatifs..... | p 138 |
| III. <u>PHARMACOLOGIE DES CONTRACEPTIFS ORAUX</u> | p 139 |
| 1. Composition des pilules estroprogestatives..... | p 139 |
| 2. Composition des pilules progestatives..... | p 141 |
| IV. <u>LES DIFFERENTES METHODES UTILISEES</u> | p 142 |
| 1. Les méthodes d'association..... | p 142 |
| 1.1. Méthode combinée..... | p 142 |
| 1.1.1. Pilule combinée monophasique..... | p 142 |
| 1.1.2. Pilule combinée biphasique..... | p 142 |
| 1.1.3. Pilule combinée triphasique..... | p 142 |
| 1.2. Méthode séquentielle..... | p 143 |
| 2. La contraception progestative..... | p 143 |
| 2.1. Progestatifs continus microdosés ou "micropilule"..... | p 143 |
| 2.2. Progestatifs discontinus macrodosés à forte dose..... | p 143 |
| 2.3. Progestatifs à longue durée d'action (progestatifs "retard")..... | p 143 |
| 3. L'efficacité des pilules..... | p 144 |
| 4. La classification des estroprogestatifs..... | p 144 |
| 5. Les différentes pilules sur le marché en France..... | p 145 |
| 5.1. Pilules contraceptives..... | p 145 |
| 5.2. Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs..... | p147 |
| V. <u>INCIDENTS</u> | p 147 |

| | |
|--|-------|
| VI. <u>ACCIDENTS</u> | p 150 |
| 1. Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale..... | p 151 |
| 1.1. Accidents coronariens : un risque très faible avant 35 ans..... | p 151 |
| 1.2. Accidents vasculaires cérébraux : un risque actuellement très faible..... | p 153 |
| 1.3. Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires..... | p 156 |
| 2. Accidents hépatiques..... | p 160 |
| 3. Cancer..... | p 161 |
| 3.1. Cancer du sein..... | p 161 |
| 3.2. Cancer de l'endomètre..... | p 162 |
| 3.3. Cancer du col de l'utérus..... | p 163 |
| 3.4. Cancer de l'ovaire..... | p 164 |
| VII. <u>CONTRE-INDICATIONS</u> | p 164 |
| 1. Contre-indications des estroprogestatifs..... | p 164 |
| 1.1. Contre-indications absolues..... | p 165 |
| 1.2. Contre-indications relatives..... | p 165 |
| 2. Contre-indications aux progestatifs microdosés..... | p 166 |
| VIII. <u>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</u> | p 166 |
| 1. Médicaments diminuant l'efficacité des contraceptifs oraux..... | p 166 |
| 2. Médicaments augmentant l'efficacité des contraceptifs oraux..... | p 167 |
| 3. Effet des contraceptifs stéroïdiens sur les autres médicaments..... | p 168 |
| 3.1. Potentialisation des actions médicamenteuses..... | p 168 |
| 3.2. Diminution des actions médicamenteuses..... | p 168 |
| IX. <u>SURVEILLANCE D'UNE CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE</u> | p 169 |
| 1. Visite de première prescription..... | p 169 |
| 2. Surveillance ultérieure..... | p 171 |

X. CHOIX DE LA CONTRACEPTION ET DES CONTRACEPTIFS ORAUX p 172

1. La contraception orale de l'adolescente..... p 172
2. La contraception chez la femme de plus de 40 ans..... p 173
3. La contraception chez la femme entre 18 et 40 ans..... p 174
4. La contraception des femmes à risque..... p 174
 - 4.1. Le diabète..... p 174
 - 4.2. L'hyperlipidémie..... p 175
 - 4.3. L'hypertension artérielle..... p 176
 - 4.4. Les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires..... p 177
 - 4.5. Les thromboses veineuses profondes..... p 177
 - 4.6. La contraception des femmes ayant une pathologie gynécologique bénigne p 177
 - 4.6.1. L'hyperplasie de l'endomètre, les polypes et la contraception..... p 178
 - 4.6.2. Les fibromes utérins et la contraception..... p 178
 - 4.6.3. Les mastopathies bénignes et la contraception..... p 178
5. Indications particulières..... p 178
 - 5.1. Le tabagisme : une information objective p 179
 - 5.2. Le post-abortum..... p 179
 - 5.3. Le post-partum..... p 179
 - 5.3.1. La femme qui a décidé de ne pas allaiter..... p 179
 - 5.3.2. La femme qui allaite..... p 180
 - 5.4. Une utilisation possible en cas d'obésité ou de varices..... p 180
 - 5.5. La contraception en cas de vascularite..... p 181
6. Contraception du lendemain..... p 181

XI. QUESTIONS QUE PEUVENT POSER LES FEMMES SOUS CONTRA- CEPTION ORALE..... p 183

XII. DE LA CONTRACEPTION AU THS..... p 191

| | |
|-------------------------|-------|
| Conclusion..... | p 192 |
| Bibliographie..... | p 194 |
| Table des matières..... | p 207 |

BON A IMPRIMER N° 32

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GOULMY (Joëlle-Véronique). — L'estrogénothérapie : la ménopause et la contraception. — 218 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

Hormones sécrétées principalement chez la femme par l'ovaire, donc présentes naturellement dans l'organisme, les estrogènes sont aussi synthétisés et utilisés entre autres comme médicaments anticonceptionnels ou comme substituts lors de la ménopause.

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est devenu aujourd'hui une préoccupation médicale mais aussi socio-économique.

Le rapport bénéfices/coût de ces médicaments agissant sur les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité féminine, et sur la fracture du col fémoral, fléau économique, est en faveur d'un traitement systématique de toutes les femmes ménopausées sans contre-indication.

Le THS utilise des molécules naturelles ou semi-naturelles qui provoquent peu d'effets secondaires.

Définitivement adoptée par la loi Neuwirth en 1967, la contraception orale est aujourd'hui la méthode contraceptive la plus largement utilisée puisqu'elle intéresse 30 % des femmes en période d'activité génitale.

Bien que de mieux en mieux tolérée et atteignant un palier d'efficacité remarquable, la prescription des contraceptifs oraux à grande échelle et au long cours comporte quelques risques et entraîne des modifications physiologiques que la réduction de posologie, le respect des contre-indications et la surveillance doivent permettre de minimiser.

De plus, la diversité des présentations hormonales disponibles permet une contraception satisfaisante à l'échelon individuel.

La contraception utilise, elle, une molécule de synthèse, l'éthinyl-estradiol.

MOTS-CLES :

- Œstrogénothérapie.
 - Fonction ovarienne.
 - Ménopause.
 - Contraception orale.
-

JURY : Président : M. le Professeur G. HABRIOUX.
Juges : M. F. COMBY, *Maître de Conférences.*
M^{me} I. CHASSAING-NEGRIER, *Docteur en Médecine.*
M^{me} V. RATZIMBAZAFY, *Pharmacien hospitalier.*
