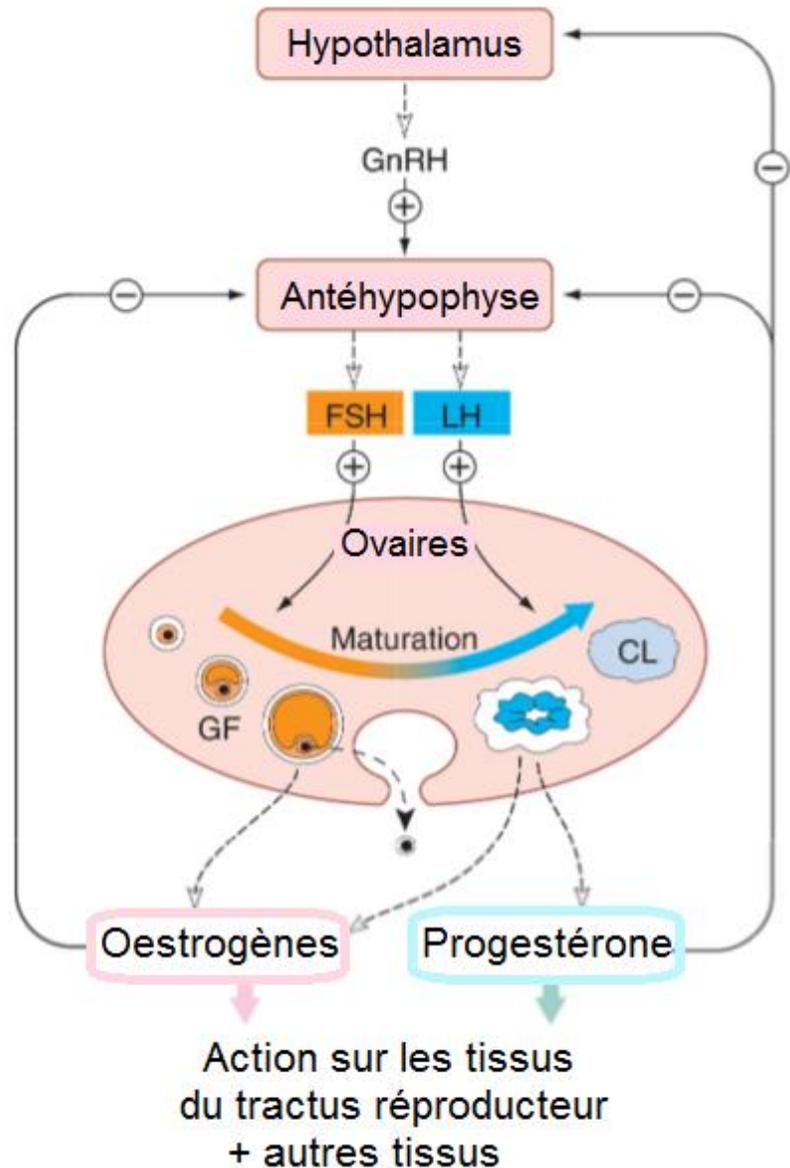


Contraception hormonale et traitement hormonal de la ménopause

Dr Pascale PALASSIN (PHC, PharmD, PhD)
Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie
Centre Régional de Pharmacovigilance Occitanie-Est
Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier
p-palassin@chu-montpellier.fr

Contrôle hormonal du système reproducteur



Les contraceptifs sont **antigonadotropes** et donc **inhibent la sécrétion de FSH/LH** en ralentissant la fréquence de sécrétion de la GnRH

Ainsi le **développement folliculaire** est **antagonisé** ainsi que la sécrétion des **stéroïdes gonadiques, estradiol (E2) et progestérone (P)**

Les stéroïdes contenus dans la pilule ont des activités œstrogénique et progestative palliant l'absence de sécrétion ovarienne

La contraception : un choix personnalisé

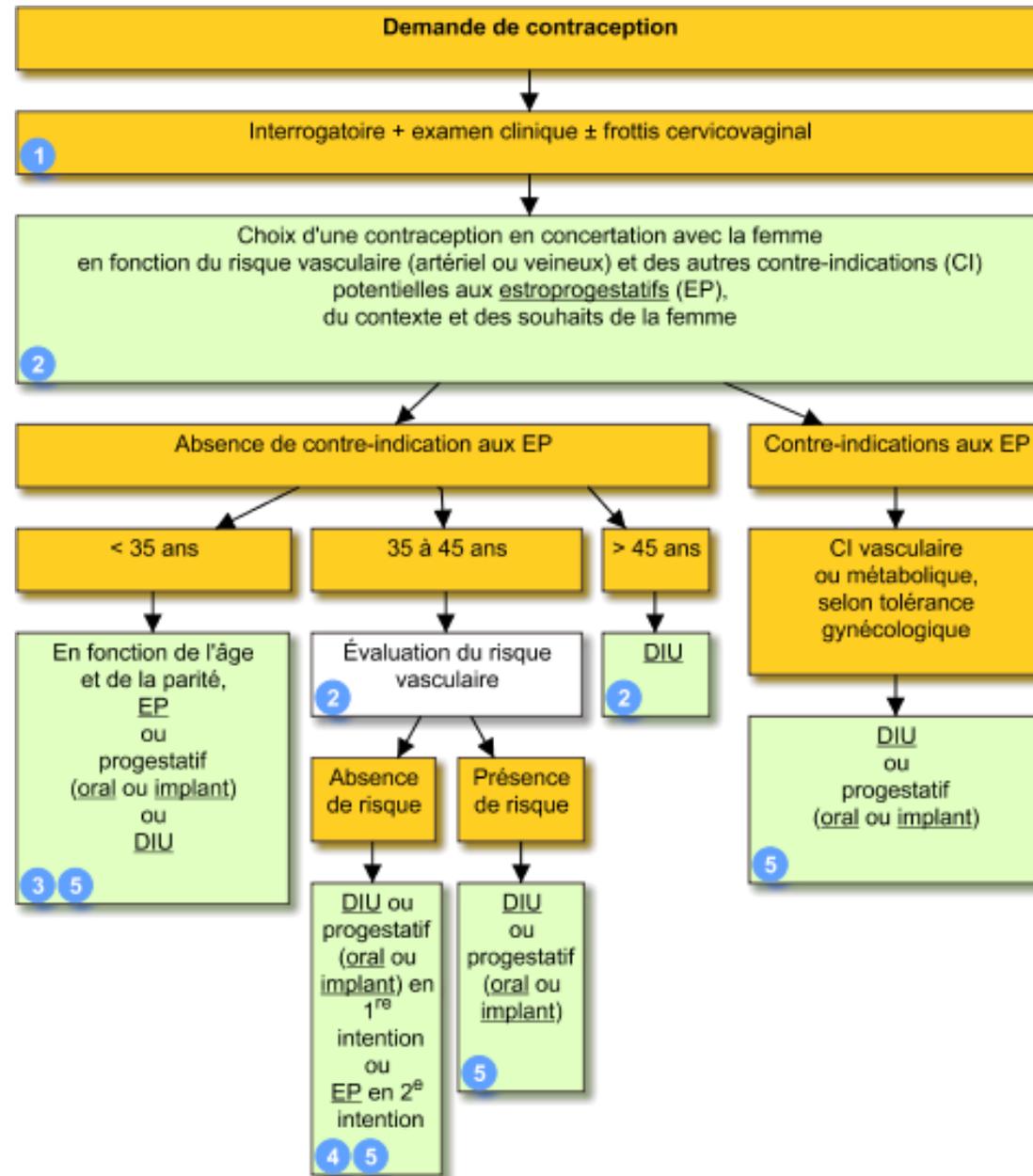
- Méthode adaptée à chaque femme
- Choisie par elle (réalité quotidienne, contre-indications)
- Evolutive

- Nécessité d'une **consultation dédiée**
 - Evaluation des attentes et des besoins, connaissances et habitudes de vie
 - Information claire sur les méthodes disponibles
 - Importance des antécédents médicaux (accidents thromboemboliques veineux ou artériels, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie)
 - **Examen clinique** (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), tension artérielle (TA))
 - **Examen biologique** lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative (pilule, patch, anneau) : dosage du cholestérol total, des triglycérides et une glycémie à jeun
 - 3 à 6 mois après prescription ou avant + 3 à 6 mois après en cas d'ATCD familial de dyslipidémie
 - A renouveler tous les 5 ans

La contraception : effets recherchés en clinique

- Contraception œstro-progestative
 - **Empêcher la conception**
 - En empêchant le développement folliculaire et donc l'ovulation (action antigonadotrope exercée par la contraception œstro-progestative ou progestative macrodosée)
 - Et/ou exercer un effet dit périphérique par l'action de progestatifs (action uniquement périphérique pour les microprogestatifs)
 - Contribuer à traiter des signes d'**hyperandrogénie clinique** (hirsutisme, acné, séborrhée) ou des maladies œstrogénodépendantes à condition d'utiliser des progestatifs suffisamment antigonadotropes

La contraception : un choix personnalisé



La contraception oestro-progestative

- Mode d'action contraceptif : **antigonadotrope**
- Actions « périphériques », liées au progestatif : coagulation de la glaire, atrophie endométriale, diminution de la motilité tubaire
- **L'œstrogène est toujours de l'éthinyl-estradiol (EE)**
- Le **progestatif** appartient au groupe des **dérivés de la nor-méthyltestostérone** ou **19 nor-stéroïdes**
- Contraception d'urgence (pilule du lendemain) : moins de 72h après un rapport (norgestrel = Norlevo[®] ou Stediril[®])
- Implant : durée de 3 ans Etonogestrel (Nexplanon[®])
- Anneau vaginal : durée 3 semaines (Éthinylestradiol, Étonogestrel (Nuvaring[®], Etoring[®]))
- Patch contraceptif : durée 7 jours (Ethinylestradiol, norelgestromine (Evra[®], non remboursé))

Classification des pilules

- **Selon le contenu en ethinyl-estradiol :**
 - > 50 µg : pilules macrodosées
 - = 50 µg : pilules normodosées
 - < 50 µg : pilules minidosées
- **Selon le contenu en progestatifs :**
 - de première génération : noréthistérone et ses dérivés
 - de deuxième génération : norgestrel, levonorgestrel
 - troisième génération : désogestrel, gestodène, norgestimate
 - autres : chlormadinone, drospirénone, dénogest, nomégestrol
- **Selon le contenu relatif en œstrogène et en progestatif :**
 - pilules à prédominance œstrogénique = "climat" œstrogénique
 - pilules à prédominance progestative : pilule progestative dominante
 - pilules équilibrées

Classification des pilules

- **Selon le mode d'administration des œstrogènes et des progestatifs :**
 - pilules combinées (ou monophasiques) où la composition des comprimés est fixe au cours du cycle
 - pilules biphasiques ou 2 types de comprimés de composition différente existent au cours du cycle
 - pilules triphasiques comportant 3 types de comprimés
 - pilules séquentielles où l'éthinyl-estradiol est administré seul 7 à 14 jours puis en association avec un progestatif
 - anneau vaginal : posé pendant 3 semaines puis 1 semaine d'arrêt
 - patch contraceptif : un patch pour 7 jour, à renouveler deux fois puis 1 semaine d'arrêt
 - implant : progestatif seul délivré pendant 3 ans

Effets indésirables de la contraception oestro-progestative

- Vasculaires et métaboliques :

- élévation des triglycérides
- élévation de la TA
- effet pro-coagulant
- intolérance aux glucides

Augmentent le risque cardiovasculaire artériel et veineux (accidents coronariens, vasculaires cérébraux)

- Organes cibles :

- **Cancer du sein** : premières études épidémiologiques ont montré une **augmentation** du risque de cancer du sein chez les femmes ayant une mastopathie bénigne et en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein
Etudes plus récentes : augmentation du risque limitée aux utilisatrices prolongées à un jeune âge
- **Cancers de l'endomètre et de l'ovaire** : Diminution du risque, d'autant plus que l'utilisation est prolongée
- Dystrophies ovariennes (métrorragies, douleurs pelviennes) : conséquence d'un effet anti gonadotrope inconstant

La contraception progestative

- Dérivés de la norméthyltestostérone :

- A forte dose : puissants **antiœstrogènes**, très **antigonadotropes**, indiqués dans le traitement de maladies œstrogéno-dépendantes (CI en cas de pb métabolique ou vasculaire)
- A faible dose : innocuité métabolique et vasculaire mais efficacité incomplète, nécessité de prise à heure fixe, risque majoré de GEU et de dystrophies ovariennes
- Implant : efficacité supérieure aux microprogestatifs mais risque majoré de dystrophies ovariennes (métrorragies, douleurs pelviennes), manque de recul pour innocuité vasculaire et métabolique

- Pregnanes et norpregnanes :

- Bonne tolérance métabolique et vasculaire
- Effet antigonadotrope variable : l'acétate de cyprotérone est très puissant sans retentissement métabolique ni vasculaire (autres molécules moins antigonadotropes)
- **Risque de méningiome** : augmentation du risque de survenue de méningiome chez les patientes traitées par acétate de cyprotérone à fortes doses (à partir de 6 mois de traitement), risque plus faible sous acétate de nomégestrol et acétate de chlormadinone à des doses thérapeutiques

Effets indésirables des progestatifs

- **Norstéroïdes macrodosés :**
 - Risques vasculaires voisins de ceux conférés par les œstro-progestatifs
 - Hyperandrogénie clinique du fait de leur potentialité androgénique
- **Microprogestatifs :**
 - Dystrophies ovariennes
 - Grossesses extra-utérines
 - Métrorragies ou aménorrhées
 - Efficacité contraceptive plus faible que celle des œstro-progestatifs

Effets indésirables des progestatifs

- Pregnanes et norpregnanes :

- métrorragies intercurrentes et/ou aménorrhée
- signes d'hypoœstrogénie (associer une administration d'estradiol soit per os en l'absence de maladies métaboliques soit extradigestive (gel, patch, intranasal) en cas de pathologie métabolique)
- prises de poids importantes qui apparaissent idiosyncrasiques
- **méningiomes** : risque de méningiome associé à la prise de fortes doses d'acétate de cyprotérone, augmenté de l'ordre de **7 fois** pour des expositions ne dépassant pas 8 années, relation dose-effet avec une nette réduction du risque après arrêt du traitement pendant une année

L'étude épidémiologique GIS EPIPHARE ANSM-CNAM (2020) a également montré une potentielle augmentation du risque de méningiomes associé à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et de l'acétate de chlormadinone : pour l'acétate de chlormadinone à une dose de 10 mg/jour pendant au moins 20 jours par mois, risque multiplié par 3,4 si exposition > 6 mois et par 7 pour une exposition de 3,5 ans, pour l'acétate de nomégestrol à une dose de 5 mg/jour pendant au moins 20 jours par mois, risque multiplié par 3,3 si exposition > 6 mois et par 12,5 pour une exposition de 5 ans, en comparaison aux femmes non exposées (relation dose-effet). Ce risque augmente avec l'âge (> 35 ans).

Progestatifs et risque de méningiome

Information de l'ANSM

Mai 2024

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues, endocrinologues, radiologues, neurologues et neurochirurgiens, aux sages-femmes et aux pharmaciens.



**PROGESTATIFS À RISQUE DE MÉNINGIOME :
un suivi renforcé est indispensable**

Acétate de cyprotérone 50 et 100 mg (*Androcur et génériques*)

Acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg

Acétate de nomégestrol 5 mg (*Lutényl et génériques*)

Médrogestone (*Colprone 5 mg*)

Acétate de médroxyprogestérone (*Depo Provera 150 mg / 3 ml*)

Ces progestatifs augmentent le risque de méningiome. Vous devez respecter les conditions particulières d'utilisation et assurer un suivi IRM spécifique de vos patients.

Le risque de méningiome augmente avec l'âge, la dose et la durée d'exposition.

Dans tous les cas, les progestatifs doivent être prescrits à la dose minimale efficace et le moins longtemps possible.

Une IRM doit être réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent au cours ou après un traitement par un progestatif, et même si l'arrêt du traitement remonte à plusieurs années.

Progestatifs et risque de méningiome : recommandations de réduction des risques

Le risque de méningiome diffère selon les traitements progestatifs :

Ac. de cyprotérone
Androcur et génériques

Ac. de chlormadinone
Lutéran et génériques

Ac. de nomégestrol
Lutényl et génériques

Médrogestone
Colprone

**Ac. de
médroxyprogestérone**
Depo Provera

EXISTENCE D'UN RISQUE

Progestérone
Utrogestan et génériques

Dydrogestérone
Duphaston

DIU au lévonorgestrel
Mirena, Donasert, Kyleena et
Jaydess

ABSENCE DE RISQUE

Diénogest

Sawis, Endovela Dimetrum,
Erynja, Dienogest Laboratoires
Majorelle

Drospirénone
Slinda

Désogestrel
Cérazette, Antigone,
Optimizette, désogestrel
génériques (*laboratoires
Biogaran, Cristers, Sandoz,
Viatrix Sante*)

**RISQUE INCONNU À CE
JOUR**

Progestatifs et risque de méningiome : recommandations de réduction des risques

**LE DIAGNOSTIC D'UN MÉNINGIOME DOIT CONDUIRE À L'ARRÊT DÉFINITIF DU TRAITEMENT PROGESTATIF.
UN AVIS NEUROCHIRURGICAL EST REQUIS POUR DÉTERMINER SI UNE INTERVENTION CHIRURGICALE EST NÉCESSAIRE OU NON.**

Des données suggèrent que les méningiomes peuvent régresser après l'arrêt du traitement progestatif.

S'ils sont utiles dans la prise en charge de certaines maladies gynécologiques invalidantes (endométriose et fibromes utérins), du cancer de la prostate, des paraphilies ou de la contraception, **la prescription de ces médicaments doit être réévaluée chaque année, notamment aux alentours de la ménopause pour les femmes.**

Avant d'instaurer ou poursuivre un traitement par un des progestatifs mentionnés ci-dessus, une discussion approfondie avec votre patient est nécessaire sur le bénéfice attendu du traitement au regard des risques, notamment le risque de méningiome. En cas de traitement, vous devez informer votre patient du suivi IRM à mettre en place.

Progestatifs et risque de méningiome : recommandations de réduction des risques

CONDUITE A TENIR EN CAS DE PRESCRIPTION :

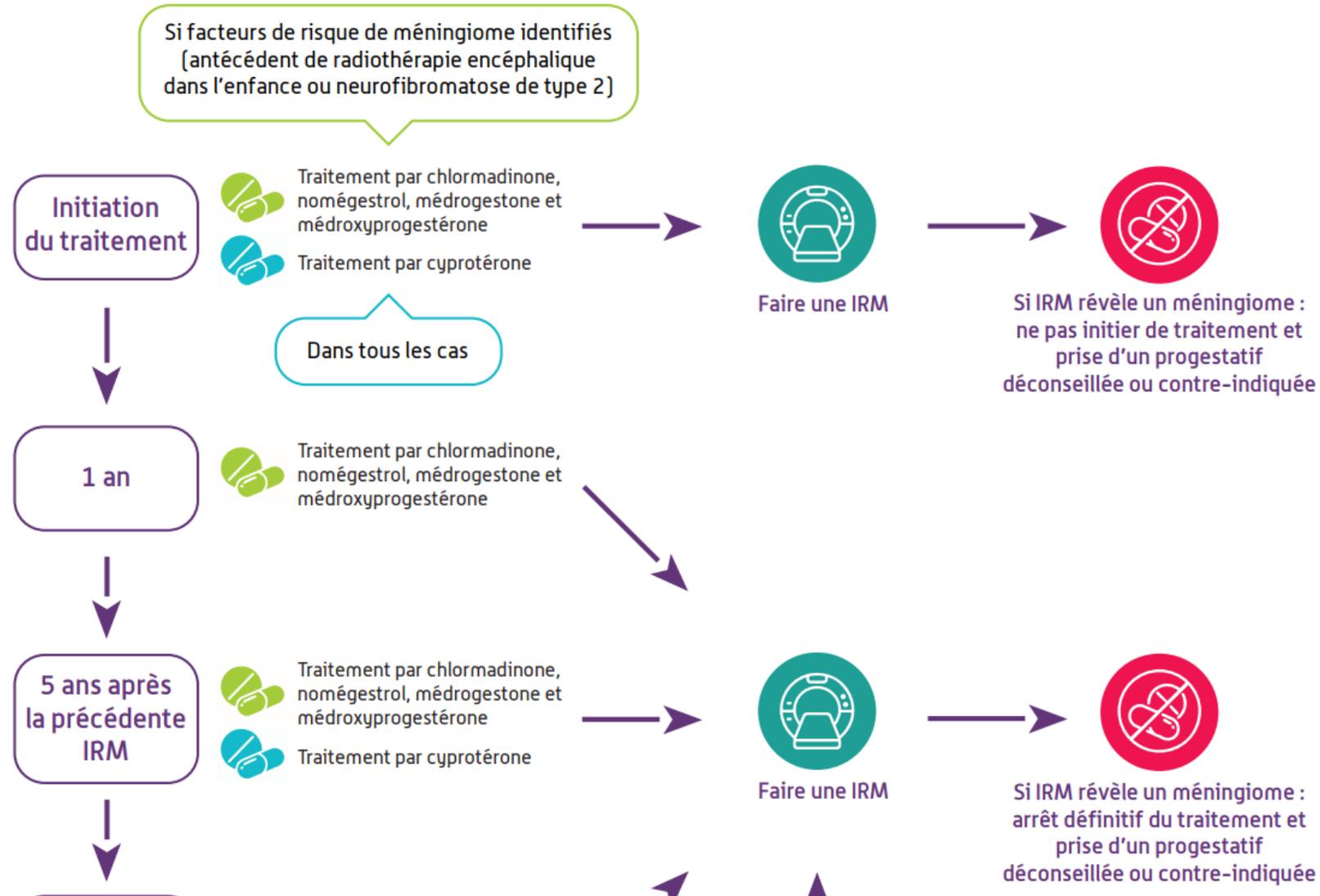
- Informer la patiente du risque de méningiome et des modalités de surveillance par imagerie cérébrale
- Remettre le document d'information patiente et une copie de l'attestation annuelle d'information
- Limiter la durée d'utilisation de ces médicaments ainsi que leurs posologies aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée)
- Réévaluer au minimum une fois par an la pertinence d'un traitement en tenant compte du bénéfice-risque individuel
- En cas de découverte d'un méningiome au cours du traitement, celui-ci devra définitivement être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis
- Ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome

MODALITES DE SURVEILLANCE PAR IMAGERIE CEREBRALE (IRM) :

Réaliser un examen par imagerie cérébrale (IRM) quel que soit l'âge de la patiente :

- **À l'initiation** du traitement en cas de facteurs de risque de méningiome identifiés (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2)
- **À tout moment** pendant ou après le traitement **en cas de signes évocateurs** de méningiome
- **Au bout d'un an** de traitement lorsque celui-ci nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la dernière IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi

Progestatifs et risque de méningiome : recommandations de réduction des risques



Surveillance

- **Pour les œstro-progestatifs et les norstéroïdes macrodosés :**
 - Bilan lipido-glucidique avant, à 3, 6 mois puis 2 ans
 - Surveillance clinique pour adapter la contraception en cause à la clinique de la patiente
- **Microprogestatifs :** recherche de signes de dystrophie ovarienne
- **Pregnanes et norpreganes :**
 - Signes d'hypoœstrogénie
 - Risque de méningiome (acétate de cyprotérone ++)

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

- Âge moyen ménopause : 51 ans
- Correspond à l'épuisement du capital folliculaire ovarien, entraînant :
 - un **arrêt des ovulations**
 - un **arrêt des menstruations** (aménorrhée)
 - avec **élévation progressive des gonadotrophines** : FSH et LH
- Signes, liés à la carence œstrogénique :
 - Immédiats : **syndrome climatérique environ 50% des femmes**
bouffées de chaleur (critère d'efficacité principal des essais cliniques), sudation, insomnies, troubles thymiques, céphalées
 - Au long cours:
 - **ostéoporose** (effet protecteur démontré des estrogènes)
 - troubles trophiques cutanés, génitaux et urinaires
 - **majoration du risque cardio-vasculaire athéromateux avec modification du profil lipidique**

Traitement Hormonal de la Ménopause : efficace chez 80% des femmes

Autres signes fonctionnels : pas d'efficacité démontrée (libido, vieillissement, etc.)

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

- **Efficace pour**
 - Traiter le **syndrome climatérique**,
 - Corriger l'**atrophie et la sécheresse vaginales**,
 - Prévenir l'**ostéoporose** et les fractures ostéoporotiques
- **Mais risques**
 - Coronarien,
 - Thromboembolique,
 - Accidents vasculaires cérébraux,
 - Démence,
 - Cancer du sein
- **La prescription d'un THM (Traitement Hormonal de la Ménopause) doit toujours**
 - Être précédée d'un examen clinique et d'un interrogatoire pour rechercher les contre-indications et les facteurs de risque
 - Être réévalué tous les ans
 - Être **le plus court possible** compte tenu des objectifs

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

2 indications claires du THM

- Femmes ayant des **signes fonctionnels de carence œstrogénique** pour lesquelles la balance bénéfices/risques est favorable jusqu'à 5 ans de traitement
- Femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose et ce quelque soit leur symptomatologie
 - Sachant qu'après 5 ans de traitement ou au-delà se pose la question de la poursuite du traitement ou d'un traitement alternatif
- En dehors de ces indications précises, la prescription doit se faire au cas par cas après information de la patiente
- Les données chez la femme > 65 ans : limitées !!

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

Précautions d'emploi :

- Traitement entrepris que si la patiente se plaint de symptômes climatiques : bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de l'humeur, insomnie, troubles urinaires, sécheresse vaginale principalement, et si elle les ressent comme gênants
- Information sur le risque cancéreux du THM et sa surveillance est obligatoire et le rapport bénéfice/risque doit être discuté
- Suivi annuel recommandé avec une fenêtre thérapeutique ou un arrêt définitif du traitement après 2 à 5 ans maximum de traitement

- Arrêt du traitement hormonal de la ménopause peut être brutal ou progressif avec un effet identique sur la récurrence du syndrome climactérique
- Peut être repris en cas de dégradation de la qualité de vie (selon la balance bénéfice-risque)
- Après l'arrêt du traitement hormonal, poursuivre un suivi médical osseux et cardiovasculaire rigoureux

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

- **Adaptation du traitement hormonal selon les signes estrogéniques :**
 - Signes d'**hyper-estrogénie** (mastodynies, gonflement abdominal, prise de poids, nervosité/irritabilité) : réduire les doses
 - Signes d'**hypo-estrogénie** (bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, asthénie, frilosité, douleurs articulaires) : augmenter les doses

- **Prise en charge d'un nodule du sein sous traitement hormonal :**
 - Suspendre le traitement hormonal
 - Réaliser échographie mammaire + mammographie
 - Exploration habituelle du kyste
 - Reprise possible du THM si lésion bénigne
 - **Contre-indication formelle si lésion maligne**

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

- **Estrogènes seuls** : voie orale ; gels ; dispositifs transdermiques ; voie vaginale

- Estradiol (E2)

Per os : Oromone[®], Physiogine[®], Provames[®]

Dispositifs transdermiques : Dermestril[®], Estraderm TTS[®], Estrapatch[®], Femsept[®], Oesclim[®], Thais[®], Vivelledot[®]

Gels : Delidose[®], Estreva[®], Oestrodose[®], Oestrogel[®]

Voie vaginale : Gydrelle[®], Physiogine[®], Trophicrème[®]

- Estradiol valérate (E2V) Progynova[®]

- **Oestroprogestatifs** : voie orale ; percutanée (+ lévonorgestrel : Femseptcombi[®])

E2+ norethistérone : Activelle[®], Kliogest[®], Novofemme[®], Trisequence[®]

E2+ drospirénone : Angeliq[®]

E2+ dydrogestérone : Climaston[®]

E2V+ cyprotérone acétate : Climene[®]

E2V+ diénogest : Climodiene[®]

E2V+ médroxyprogestérone acétate : Divina[®], Duova[®]

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

- Progestatifs : voie orale comprimés ou caps molles orales ou vaginales

Chlormadinone acétate : **Luteran**[®]

Nomegestrol acétate : **Lutenyl**[®]

Médrogestone : **Colprone**[®]

Dydrogestérone : Duphaston[®]

Progestérone : Estima[®], Menaelle[®], Progestan[®], Utrogestan[®]

Promegestone : Surgestone[®]

Ne sont plus recommandés en THM depuis juillet 2021

- Autre (traitement adjuvant) :

Acides aminés : bêta-alanine (Abufene[®])

Phytoestrogènes du soja contiennent des isoflavones qui ont des effets estrogéniques substitutifs, au moins *in vitro*, mais un risque potentiel de cancer du sein n'est pas à exclure



Recommandations d'utilisation de **Lutényl/Lutéran**

Janvier 2021

	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
<p>Indications avec rapport bénéfice/risque favorable</p> <p><i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Endométriose • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère
<p>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</p>		
<p>Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène • Irrégularités du cycle • Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) • Mastodynies non sévères • Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
<p>UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques</p>		

Les THM : contre-indications

Cancers :

- Cancer du sein (ou ATCD) à éliminer avant primo-prescription et surveillance +++
- Cancer hormonodépendant (ex. cancer endomètre)

Affections génitales :

- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie endomètre non traitée

Cardiovasculaires :

- ATCD accident thromboembolique veineux (TVP, EP), accident thromboembolique artériel récent ou en cours (AVC, IDM)

Maladie hépatique aiguë :

- en cours ou ATCD (tant que transaminases > N)

Porphyrie (déficit en enzymes de biosynthèse de l'hème) :

- Produits intermédiaires = porphyrines (accumulation dans foie, moelle osseuse)
- Risque de crise de porphyrie aiguë

Les THM : mises en garde

- **Nécessitant un arrêt immédiat :**

- Ictère ou anomalie fonction hépatique
- Augmentation de la PA
- Migraine inhabituelle

- Hyperplasie endométriale et cancer endomètre : Associer impérativement un progestatif au moins 12 jours /28 ce qui diminue le risque
- Possibilité de métrorragies et « *spotting* » (si persiste, recherche pathologie sous-jacente)
- Possibilité de transformation cancéreuse d'une endométriose
- Accidents thromboemboliques veineux : phlébite, embolie pulmonaire

FDR : ATCD personnels et familiaux, IMC > 30kg/m², lupus, immobilisation prolongée, traumatisme ou intervention chirurgicale importants

- Accidents thromboemboliques artériels : maladie coronaire ; AVC
- Cancer des ovaires
- Insuffisance cardiaque, rénale (œdèmes)
- Hypertriglycéridémie (risque pancréatite)

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : en résumé

- Bénéfique sur les symptômes de la ménopause (bouffées vasomotrices ++) et le ralentissement du vieillissement des différents tissus (ostéoporose, trophicité)
- Réduit le risque de cancer du côlon et de fracture ostéoporotique
- Augmente faiblement le risque de cancer du sein (temps-dépendant), sur-risque qui décroît après l'arrêt du traitement
- Augmente le risque de cancer de l'ovaire
- Avec le schéma du THM français (estrogène patch + progestérone naturelle orale), pas d'augmentation thromboembolique
- Résultats des études divergeants sur les bénéfices cardiovasculaires et sur les troubles cognitifs du fait de la grande variété des traitements de la ménopause
- Traitement œstrogénique par voie transdermique limite les risques de cancer du sein
- Suivi sous traitement hormonal est au moins annuel
- Risques éventuels lors de consommation de soja et ses dérivés
- Pas d'automédication



Contraception hormonale et traitement hormonal de la ménopause

Merci de votre attention

Dr Pascale PALASSIN (PHC, PharmD, PhD)

Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

Centre Régional de Pharmacovigilance Occitanie-Est

Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier

p-palassin@chu-montpellier.fr