

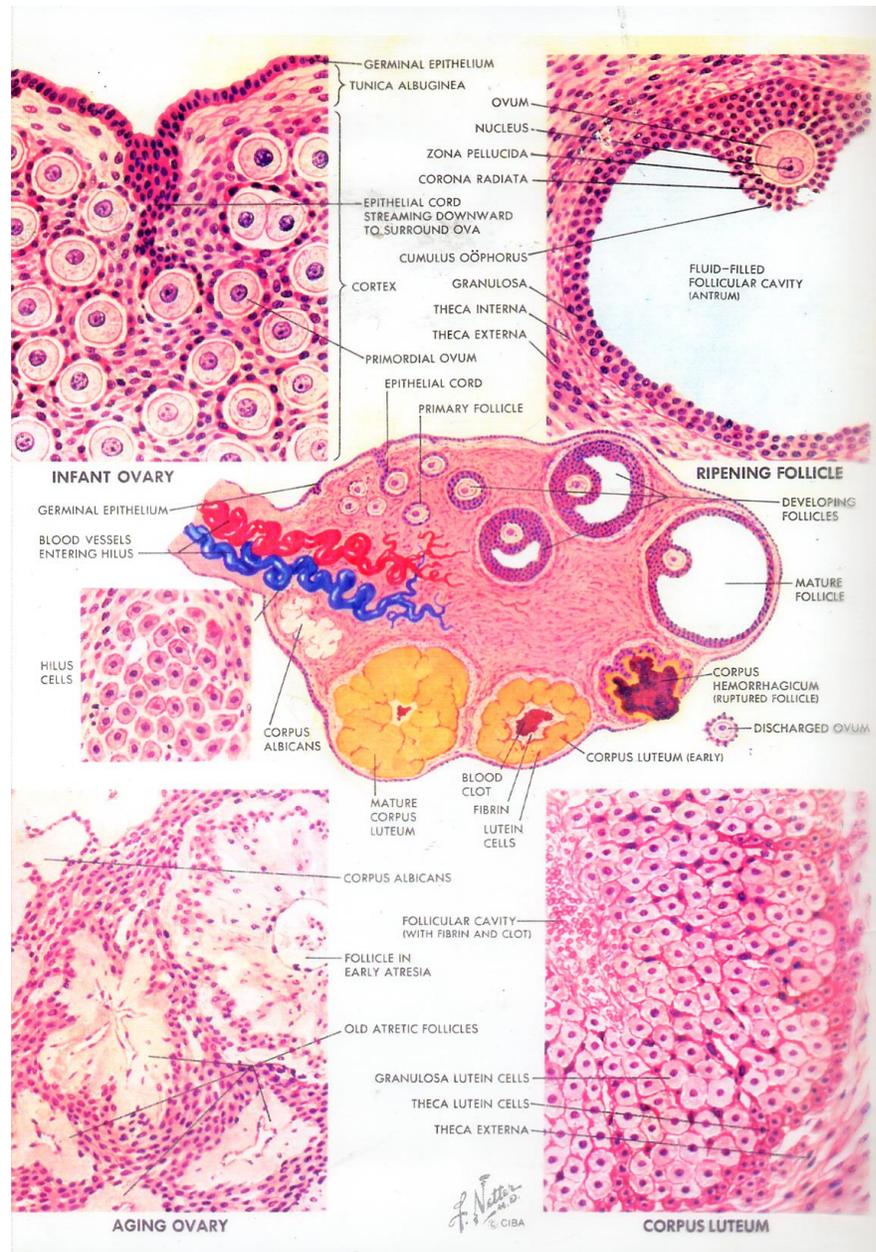
Jeudi 27.08.2020

Vifor Pharma
Restaurant La Barcarolle-Prangins

Dr Catherine Waeber Stephan



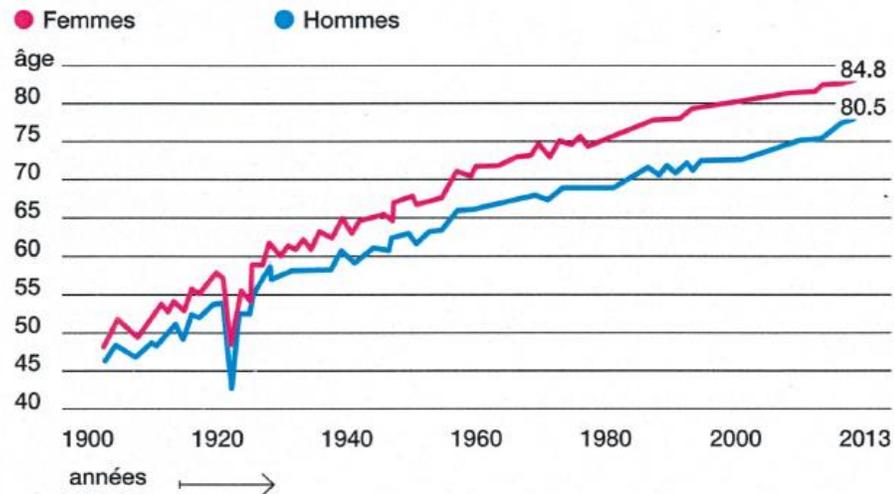
Pourquoi traiter?



La longévité promise à un bel avenir ...

L'espérance de vie dépasse les 80 ans en Suisse

Evolution de l'espérance de vie moyenne à la naissance

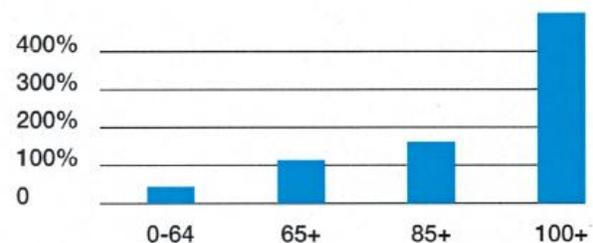
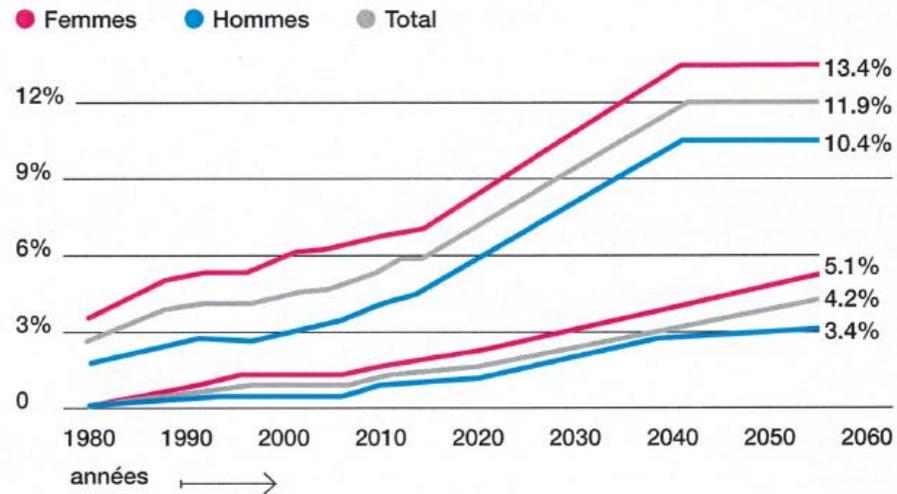


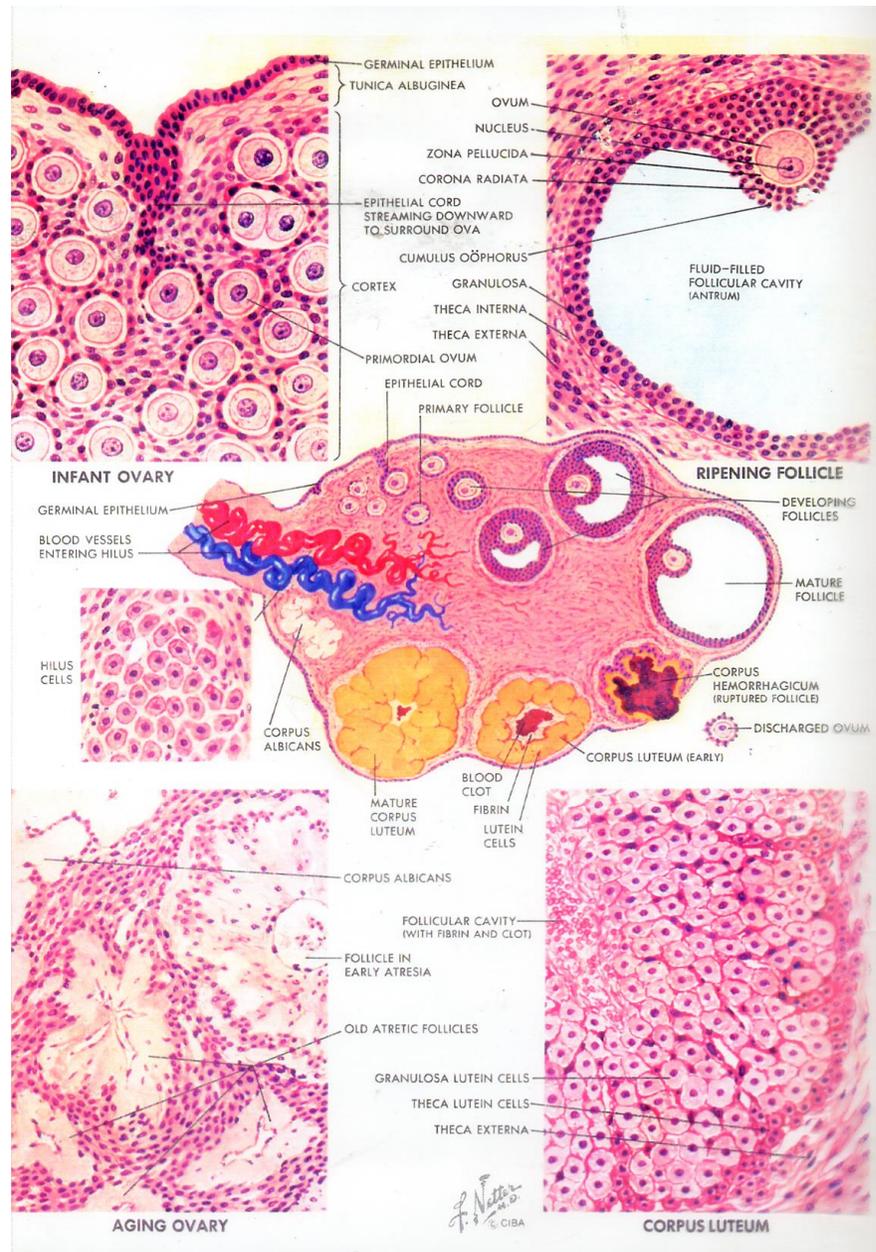
Monde : Une explosion de centenaires

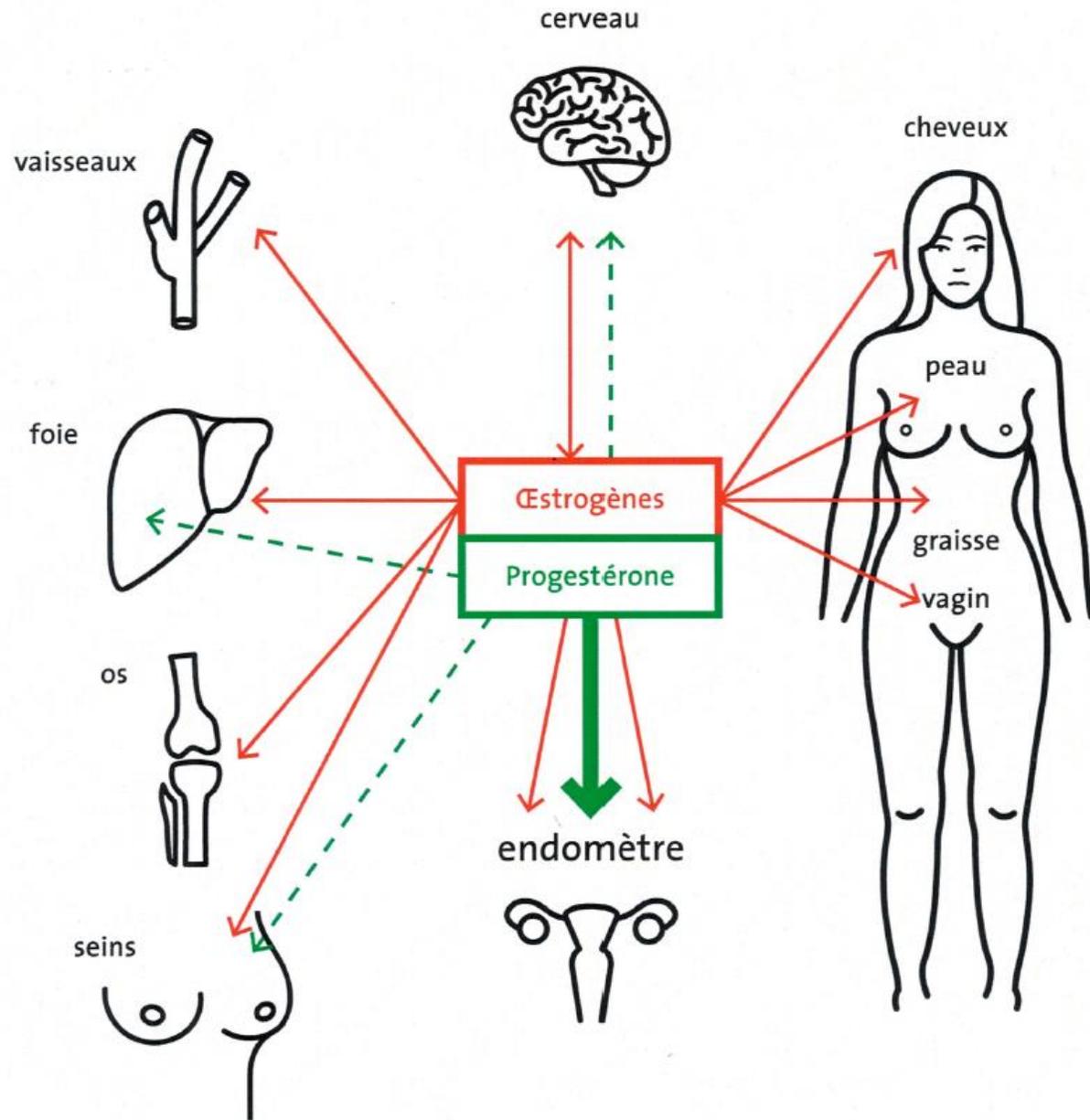
Evolution de la population mondiale par groupe d'âge entre 2005 et 2030

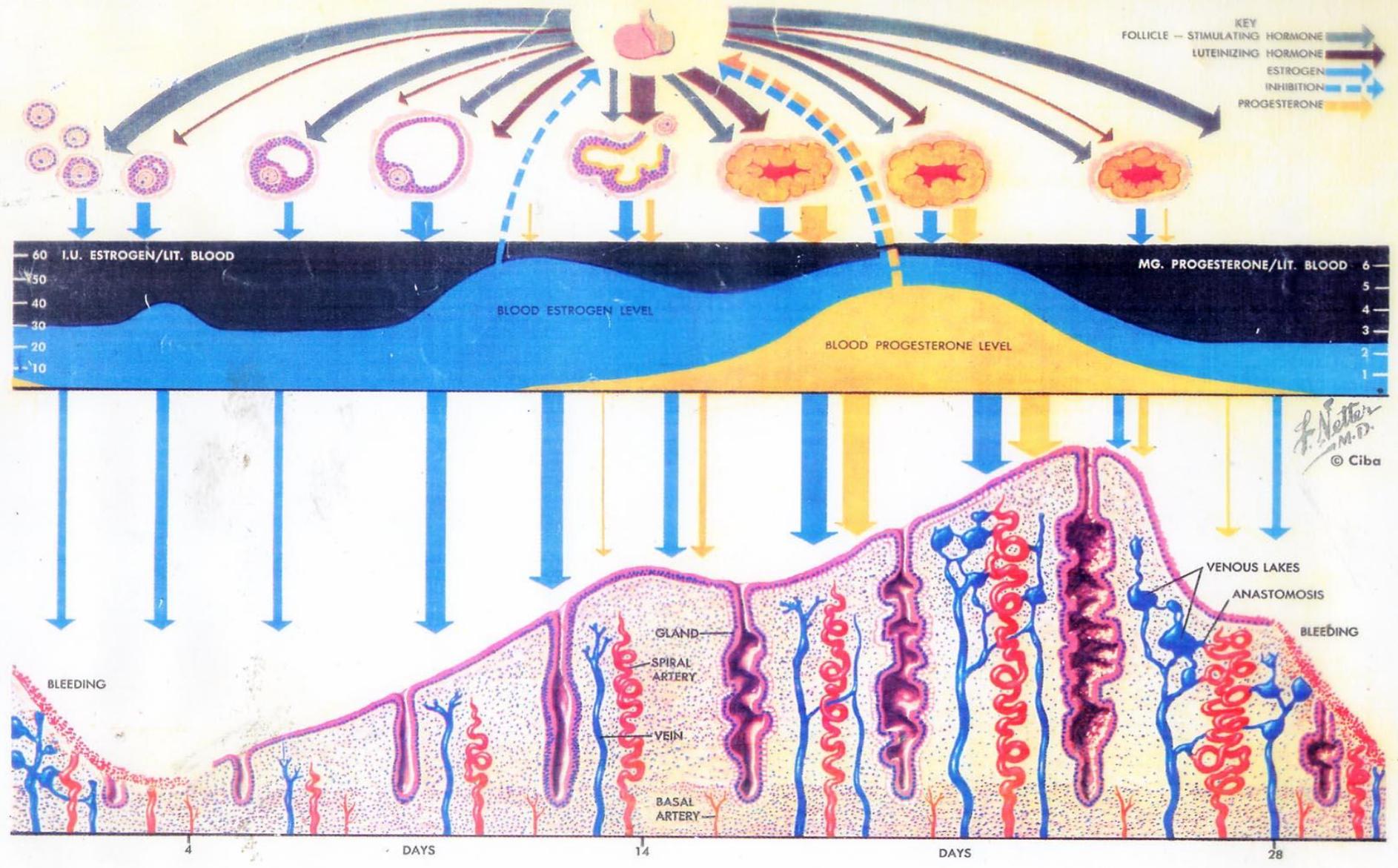
Deux fois plus d'octogénaires qu'avant

Evolution du taux de personnes de plus de 80 ans en Suisse











Si votre vagin pouvait parler

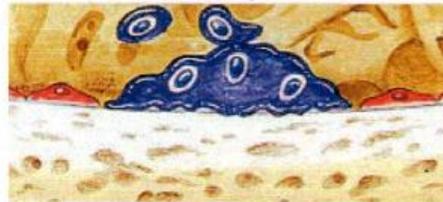
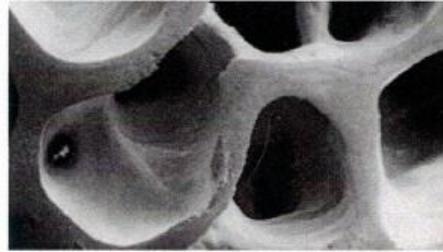
*Dur, dur.
Fait très sec ici.
Ça gratte, ça pique.
Et toi, ça va?*

*Ici tout baigne.
C'est cool
grâce aux hormones!*

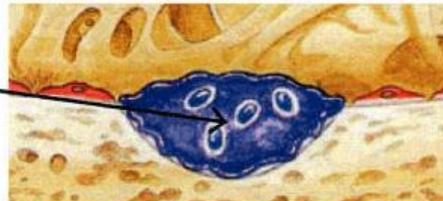


Taux normal d'œstrogènes
Remodelage osseux normal

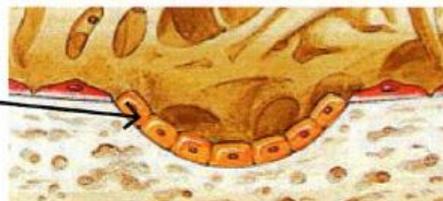
Déficit d'œstrogènes
Remodelage osseux accéléré



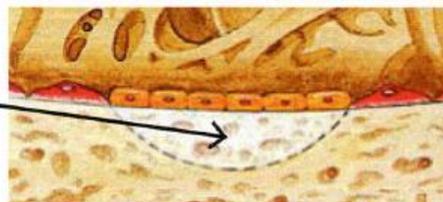
Ostéoclastes
Résorption



Ostéoblastes
Formation



Os nouveau



Vitamine D

pour chaque période de la vie



Nouvelles recommandations sur l'apport en Vitamine D de la commission fédérale de l'alimentation (COFA) 2012^{1,2)}

Période de la vie	Population suisse	Les patients avec carence en vitamine D (Concentration de 25(OH)D < 25 nmol/l)	Limite supérieure de sécurité
	Apport journalier recommandé	Apport journalier recommandé	Apport par jour
Nourrissons / Petits enfants			
0 - 6 mois	400 UI (10 µg)	400 - 1'000 UI (10 - 25 µg)	1'000 UI (25 µg)
6 - 12 mois	400 UI (10 µg)	400 - 1'000 UI (10 - 25 µg)	1'500 UI (37.5 µg)
1 - 3 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	2'500 UI (62.5 µg)
Enfants / Adolescents			
4 - 8 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	3'000 UI (75 µg)
9 - 18 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	4'000 UI (100 µg)
Adultes			
19 - 59 ans	600 UI (15 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)
Séniors			
60 ans et plus	800 UI (20 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)
Femmes enceintes / qui allaitent			
	600 UI (15 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)



Comment peut-on couvrir ce besoin en vitamine D?

- Pour la plupart des gens en Suisse, uniquement par une supplémentation.
- Les exceptions sont les personnes, qui passent régulièrement de longues périodes au soleil.
- Une supplémentation suffisante par l'alimentation ne peut être atteinte.
- La supplémentation est particulièrement importante pour les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, les femmes enceintes, les obèses, les personnes âgées, les personnes au type de peau foncée, pour tout autre risque accru de carence en vitamine D et en général pour les personnes s'exposant peu au soleil.

Les maladies du cœur tuent plus les femmes que le cancer du sein

Evolution La crise cardiaque et l'AVC sont les premières causes de mortalité dans la population féminine. Et ça ne fait qu'augmenter. La faute, surtout, au mode de vie, que les femmes ont calqué sur celui des hommes.

De quoi on parle

► Les faits

«Les femmes doivent rester vigilantes. En Suisse, les maladies cardiovasculaires sont, chez elles, la cause de décès No 1», a rappelé la Fondation suisse de cardiologie en lançant une nouvelle campagne baptisée «Femmes et cœur» à l'occasion de la Journée mondiale du cœur, le 29 septembre.

► La suite

L'information semble porter ses fruits. Depuis dix ans, les femmes sont plus nombreuses à se faire dépister.

Elisabeth Gordon

elisabeth.gordon@planetesante.ch

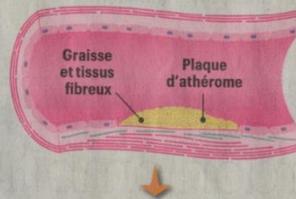
Tes maladies cardiovasculaires ont longtemps été considérées – à juste titre – comme des affections qui

L'infarctus

L'infarctus du myocarde (souvent appelé «crise cardiaque») est la cause de mortalité la plus fréquente chez les personnes de plus de 40 ans. Il se produit lorsque les artères coronaires, qui amènent le sang aux cellules du muscle cardiaque (myocarde), se bouchent. Privées d'oxygène, les cellules meurent et forment une cicatrice qui empêche la pompe cardiaque de se contracter correctement.

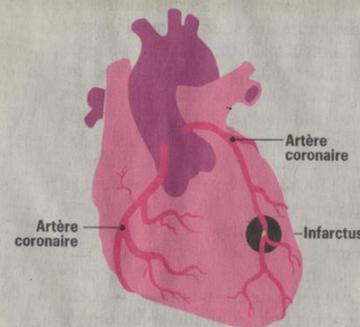
Plaque d'athérome

L'accumulation de cholestérol (graisse), de tissu fibreux et de dépôt calcaire dans la paroi artérielle forme des plaques d'athérome (rétrécissement des canaux sanguins). L'hypertension, une mauvaise alimentation, le manque d'activité physique et le tabac sont des facteurs favorisant l'apparition de plaques.



Circulation sanguine difficile

Avec le temps, la plaque d'athérome s'épaissit, rendant la circulation sanguine plus difficile (athérosclérose).



Infarctus

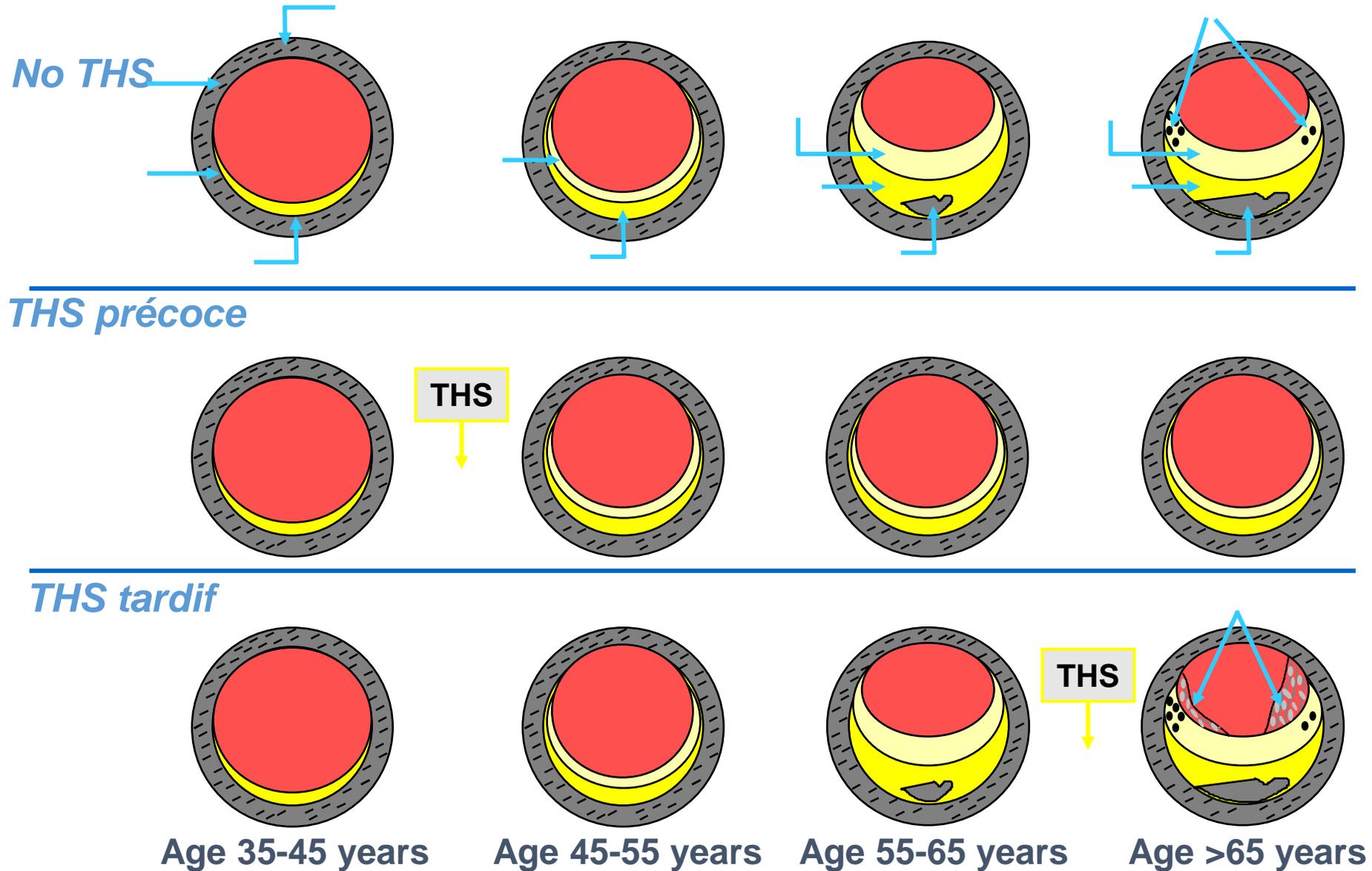
L'obstruction totale de l'artère entraîne la mort (infarctissement) d'une partie plus ou moins grande du muscle cardiaque. Cette partie du cœur n'est plus capable de se contracter. Selon le degré

Les gestes qui sauvent

Les signes annonciateurs d'un trouble cardiaque diffèrent chez les femmes et chez les hommes. En revanche, quand l'attaque cardiaque survient, les représentants des deux sexes présentent les mêmes symptômes: ils perdent connaissance et leur pouls n'est plus perceptible. Dans ce cas, chaque minute compte et une personne de l'entourage doit s'empresser de «faire un massage cardiaque – c'est le geste qui sauve – pendant qu'une autre appelle les secours», rappelle Danielle Zaugg Longchamp, cheffe de clinique en cardiologie au CHUV. Dans le même temps, si la victime de l'infarctus ne réagit pas et ne respire pas normalement, on doit utiliser un défibrillateur, lorsqu'un appareil est disponible dans les environs.

Pourtant les femmes n'ont pas encore vraiment pris conscience de l'ampleur du problème et méconnaissent souvent les signaux d'alerte de la crise cardiaque. Il est vrai que «leurs symptômes sont sournois et

Hypothèse: Relation THS/MCV



Métabolisme des oestrogènes (E2) dans le foie

↑ du bon cholestérol (HDL)

→ protection cardio-vasculaire

↑ de la SHBG

↓ acné, barbichette, alopecie

↑ Oestrone = E1

↑ volume des seins, rétention H₂O, poids

↑ Facteurs de la coagulation

↑ risque thrombose et embolie

↑ Facteurs impliqués dans la tension artérielle

↑ risque HTA

↓ Facteurs de croissance

↓ muscle ↑ graisse (pneu)



Ménopause, actualités 2002

MÉNOPAUSE, L'HEURE DES CHOIX ÉCLAIRÉS



Ménopause, actualités 2002

THS : ÉVITER L'EFFET
DE 1^{er} PASSAGE HÉPATIQUE
pour mimer la physiologie
et le métabolisme
des hormones endogènes

**Estrogènes transdermiques et hormonothérapie
de la ménopause**

**Les estrogènes transdermiques
n'augmentent pas le risque VTE**

PEAU, MENOPAUSE ET HORMONES

Roland Böni, Bruno Imthurn (septembre 2004)

La chute des œstrogènes à la ménopause agit sur le vieillissement de la peau. De très nombreuses études ont confirmé que le traitement de substitution hormonale a des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau et provoque une augmentation du collagène et de l'acide hyaluronique.

A la post-ménopause, suite à la chute de la production ovarienne d'œstrogènes, il se produit une accélération du métabolisme catabolique et un aging intrinsèque.

Les œstrogènes – systémiques ou topiques – ont des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau.

Les onguents à base d'œstrogènes en application tonique ont également cet effet.

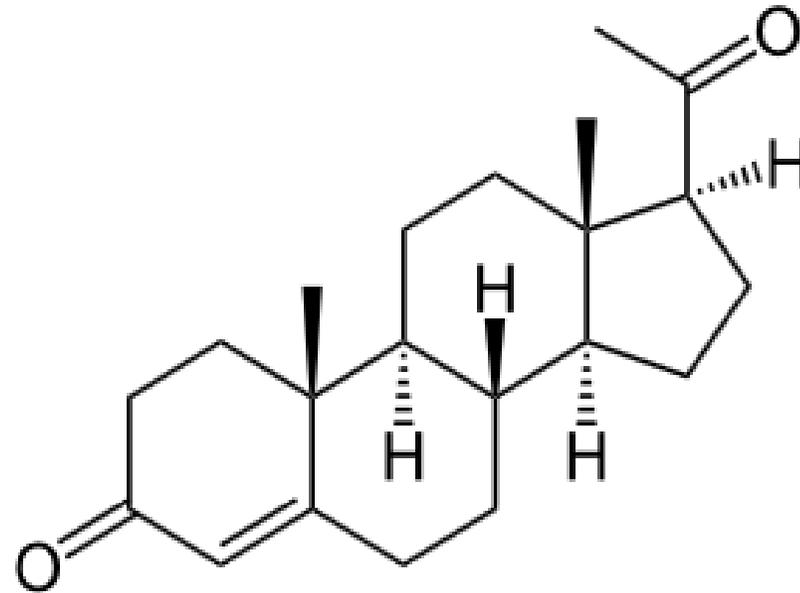
Les phyto-œstrogènes, substances extraites de plantes ayant un potentiel d'action semblable à celui des œstrogènes, sont une alternative intéressante à l'application topique d'œstro-gènes dont le profil d'effets indésirables est très faible.

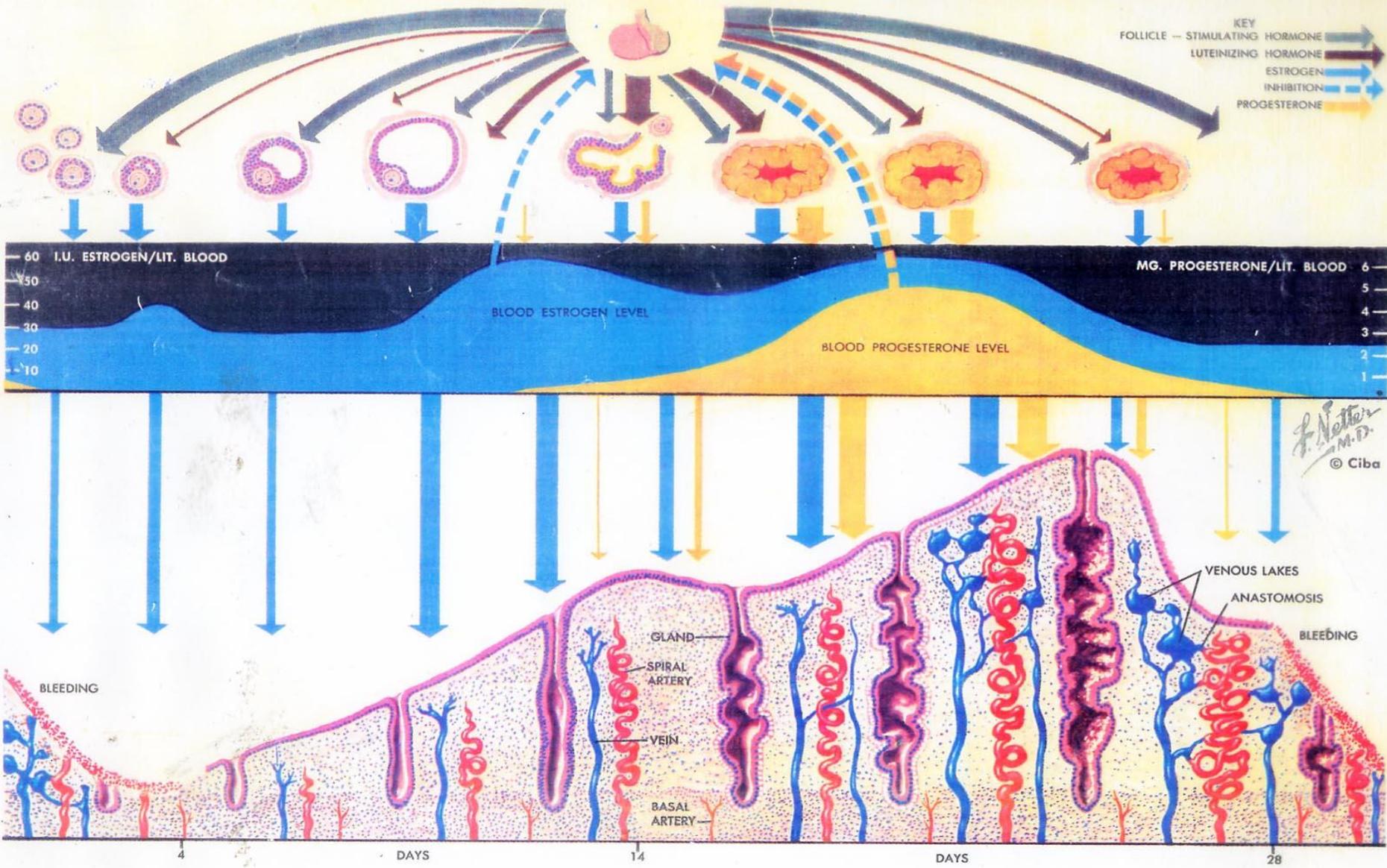


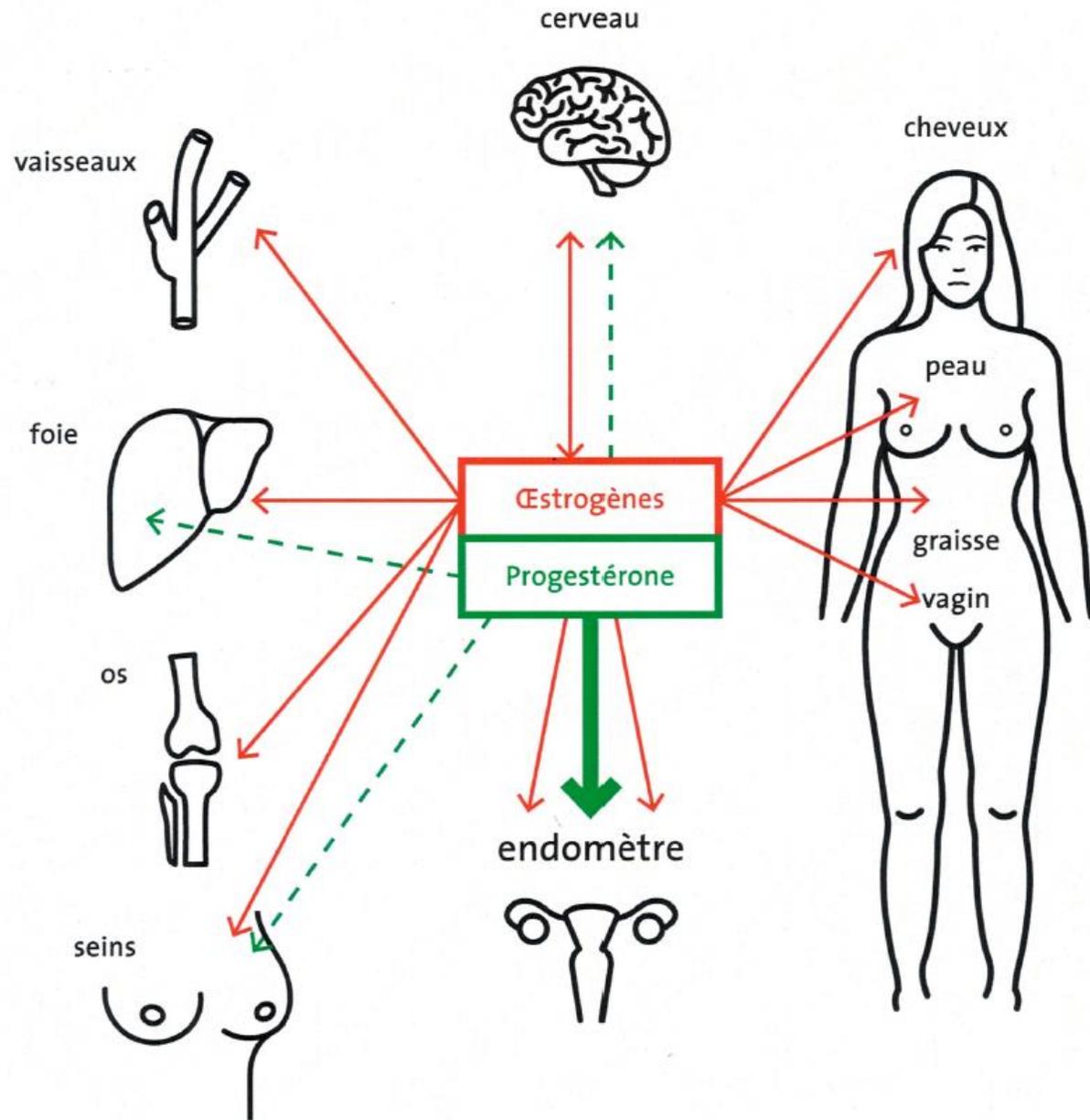
Eliane, 82 ans, en 2016

La progestérone

La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation. Elle est sécrétée par les cellules du corps jaune sous contrôle de la LH.







La progestérone en traitement

par voie vaginale

Pas de 1^{er} passage hépatique d'où effet «local» important en infertilité

per os

Métabolisation au niveau hépatique de la progestérone en métabolites 5-alpha et 5-bêta, 10% progestérone

Effet sur le sommeil

Progestérone naturelle micronisée = Utrogestan 100 à 300mg/j per os au coucher réduisent les vapeurs et les sudations nocturnes et améliorent le sommeil!!!
Société nord-américaine de la ménopause : juin 2017

Didrogestérone = Duphaston (double liaison supplémentaire)
pas d'effet sur le sommeil,
meilleur freinage des gonadotrophines

Les multiples aspects de la progestérone

Elle a un effet anxiolytique, sédatif, très légèrement anti-androgénique et anti-minéralo-corticoïde (anti-rétention d'eau).

Pour certaines patientes en périménopause, donc en déficit de progestérone, les troubles du sommeil sont souvent le symptôme principal ainsi que les troubles de l'humeur.

Dans cette situation, la progestérone naturelle micronisée (Utrogestan®) per os 100 à 300 mg/jour au coucher est une excellente alternative pour son effet sédatif.

La testostérone, moteur de la libido des femmes



Par Sophie Bramly

Publié le Mardi 08 Janvier 2013

De toutes les hormones présentes dans le corps de l'homme et de la femme, la testostérone est celle dont on parle le plus : elle est dans notre imaginaire celle qui correspond à des valeurs viriles, elle est synonyme de force et de puissance. Elle est pourtant bien plus que cela pour l'homme, et pour la femme également.

Les femmes ont aussi besoin de testostérone!

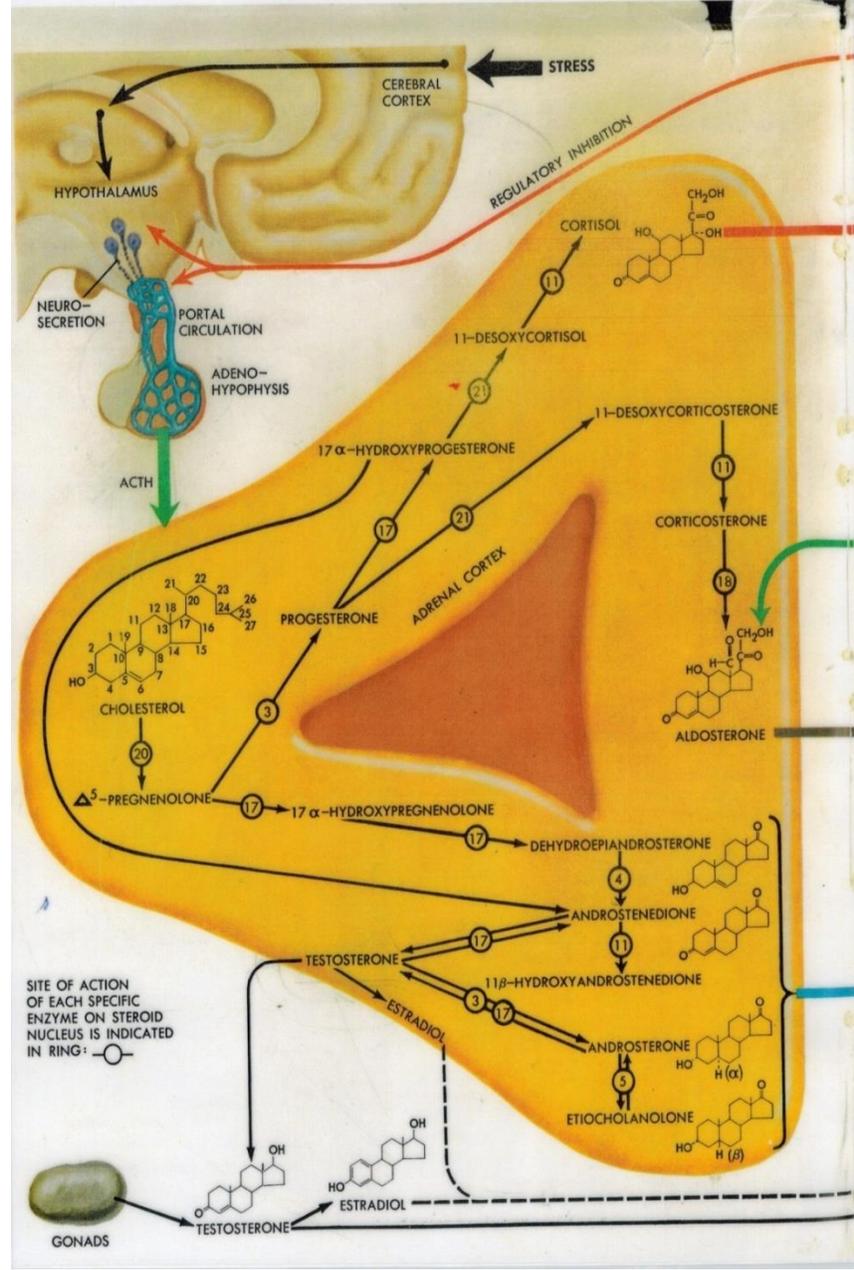
Le manque de testostérone après la ménopause

- Fait perdre du muscle
- Fait prendre du poids «gras»
- Fait chuter la libido, etc.

La testostérone en gel ou en crème a un effet dynamisant et anti-stress mais est difficile à doser (barbichette, alopecie androgénétique).

L'androstènedione et l'androstènediol sont des précurseurs naturels de la testostérone, présents dans le pollen du pin écossais administré par voie sublinguale.

La DHEA est la meilleure alternative et elle est le précurseur le plus abondant d'androgènes dans le corps humain .



Effets de la DHEA par conversion en stéroïdes sexuels

Effets androgéniques

- ↑ Libido et sexualité
- ↑ Bien-être (physique – psychique)
- ↑ Sébum – Acné
- ↑ Epaisseur cutanée
- ↑ IGF1 dans le plasma
- ↓ HDL cholestérol
- ↑ Masse musculaire

Effets oestrogéniques

- ↑ Minéralisation osseuse
- ↑ Marqueurs d'ostéoformation
- ↓ Marqueurs d'ostéorésorption
- ↑ Maturation de l'épithélium

DHEA 12.5 – 25 – 50 mg/j.

chez ♀

DHEA 50 – 100 mg/j .

chez ♂

DHEA 50 – 100 mg

chez l'Addisonien

Prastérone (DHEA) en ovule = Intrarosa®

Interaction entre métabolisme et reproduction

3/ Insuline : l'hormone du métabolisme glucidique

INSULINO-RESISTANCE

- *25 % population USA et Nord-européenne*

Perturbation génétique
de l'effet de l'insuline sur les organes-cibles

↓ sensibilité à l'insuline

↑ hyperinsulinisme

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- Les facteurs environnementaux peuvent révéler une prédisposition génétique:
- L'excès de glucides aggrave l'intolérance au glucose du fait de l'insulinorésistance musculaire
- L'excès de graisse favorise le stockage
- L'excès calorique et protéique favorise l'obésité et l'hyperuricémie
- La sédentarité diminue l'oxydation du glucose par le muscle et favorise la prise pondérale
- Le stress, les affections psychosomatiques, les dystonies neurovégétatives
- Les médicaments : psychotropes, contraceptifs oraux, diurétiques, β -bloquants, corticoïdes, androgènes, hormones de croissance, anabolisants, etc
...
- La grossesse, la ménopause
- L'âge

HYPERINSULINISME ET HYPERANDROGENIE

- ↓ production hépatique de SHBG → ↑ testostérone libre
- ↑ production DHEAS (Δ 5) surrénalien

HYPERINSULINISME ET HYPEROESTROGENIE

↑ Aromatisation périphérique ⇒ ↑ oestrone

- **Hyperandrogénie** →
 - Répartition des graisses (abdominale centrale)
 - Hirsutisme, acné, alopécie androgénétique
 - Dysovulation, oligo-aménorrhée, SOPK

- **Hyperoestronémie** →
 - Gros seins ➡ cancer
 - Hyperplasie endomètre ➡ cancer
 - Gynécomastie chez l'homme



COMMENT TRAITER ?



Androgènes

Aromatisation

Estrogènes

Testostérone

ovaires



Estradiol E2

Fertilité

Androstènedione

«ovaires», foie



Estrone E1

Ménopause

tissu adipeux

DHEA



Estriol E3

Grossesse

(Voir annexes sur site Internet : www.catherinewaeberstephan.ch)

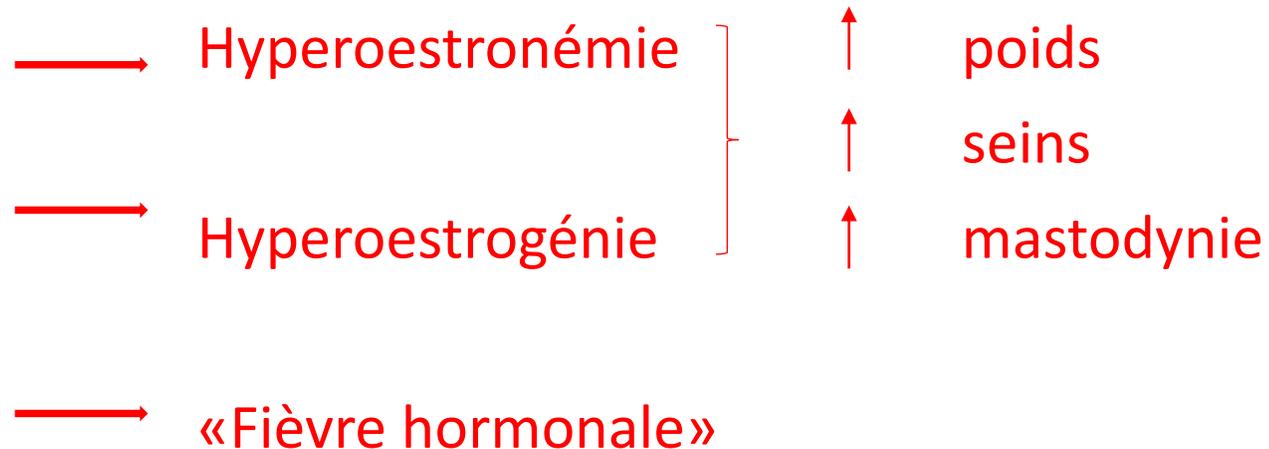
Estradiol / Biomnis

Estrone / Biomnis

Estriol / Wikipédia

E1 = Estrone (voir annexe)

- Le foie réduit E1 en E2.
- Les concentrations de E1 peuvent être importantes après administration orale d'Estradiol (Femoston, etc.).



Traitements Estrogènes

Estrogènes par voie cutanée

- Oestrogel® Dispenser ou tube
- Divigel® 0,5/1 mg/g Gel
- Estradot® 25 – 37,5 – 50 – 75 – 100

Estrogènes par voie orale

Estradiol – valérate :

- Progynova® 1 – 2 mg
- (Cyclacur®) + Norgestrel
- (Qlaira®) + Dienogest
- (Indivina®) + MPA
- (Climen®) + CPA

17-β-Estradiol

- Femoston® mono 2 mg
- Estrofem® 1 – 2 mg

Les progestatifs de synthèse

Voir annexes site Internet : Noréthistérone, Dienogest

Dérivés de la testostérone (C19)

- Noréthistérone = Primolut®
- Désogestrel = Cerazette®, Azalia®, etc.
- Tibolone = Livial®
 - Progestatif avec effets oestrogéniques tissu-dépendant + androgéniques
 - Risque de cancer de l'endomètre
 - Pas d'effet protecteur sur le cancer du sein

Dérivés de la progestérone (C21)

Cyprotérone – acétate = Androcur®

Lévonorgestrel = Microval® 30 µg (Pfizer)

(MPA) médroxyprogestérone acétate = Prodafem®

Dydrogestérone = Duphaston®

Dienogest 2 mg :

28 cp Visanne® 2 mg (CHF 81.50)

28 cp Visannette® 2 mg (CHF 68.20)

- Effet antiprolifératif sur l'endomètre = effet direct
- Binding sur les R-Progestérone endométriaux

Traitements oestroprogestatifs per os

Qlaira[®] = E2- Valérate + Diénogest

Zoely[®] = Estradiol 1,5 + Nomégestrol – acétate 2,5 mg

} Contraceptifs

Femoston Conti[®] 0,5/2,5 ou 1/5 mg = Estradiol 0,5/1 mg + Dydrogestérone 2,5 ou 5 mg

Femoston[®] 1/10 ou 2/10 = séquentiel avec règles

Activelle[®] = Estradiol 1 mg + NETA 0,5 mg

Angeliq[®] = Estradiol 1 mg + Drospirénone 2 mg

(Climène[®]) = E2 – Valérate 2 mg 21/28 j. + CPA 1 mg 11/28

Cyclacur = Estradiol + Norgestrel séquentiel

(Indivina[®]) = E2 – Valérate 1 mg + MPA 2,5 mg

Kliogest[®] = E2 2 mg + NETA 1 mg

Trisequens[®] = E2 2 – 2 – 1 mg /NETA

Traitements oestroprogestatifs transdermiques

Estalis[®] 50/140 = E2 + NETA 140

Estalis[®] 50/250 = E2 + NETA 250

(System-Sequi[®] / Conti[®] : n'existent plus)

Traitements locaux de la sécheresse vaginale

1. Estriol : Blissel[®], Ovestin[®], Oestro-Gynaedron[®]
2. Oestradiol : Vagifem[®], Estring[®]
3. «Promestriène» : Colpotrophine[®]
4. Prastérone (DHEA) : Intrarosa[®] ovule →
métabolisé *localement* en œstrogènes et androgènes

Pré-ménopause

Folliculogenèse accélérée

- Développement d'un follicule en phase lutéale
- E2 en début de cycle
- Lutéinisation précoce du follicule
- Insuffisance lutéale
- Cycles courts (~ 20-21 jours)

Traitement

Duphaston 10 mg, 2 cp/jour de J14 à J25 = 12 jours
ou 2 cp/jour de J16 à J25 = 10 jours
aussi longtemps qu'elle aura des règles

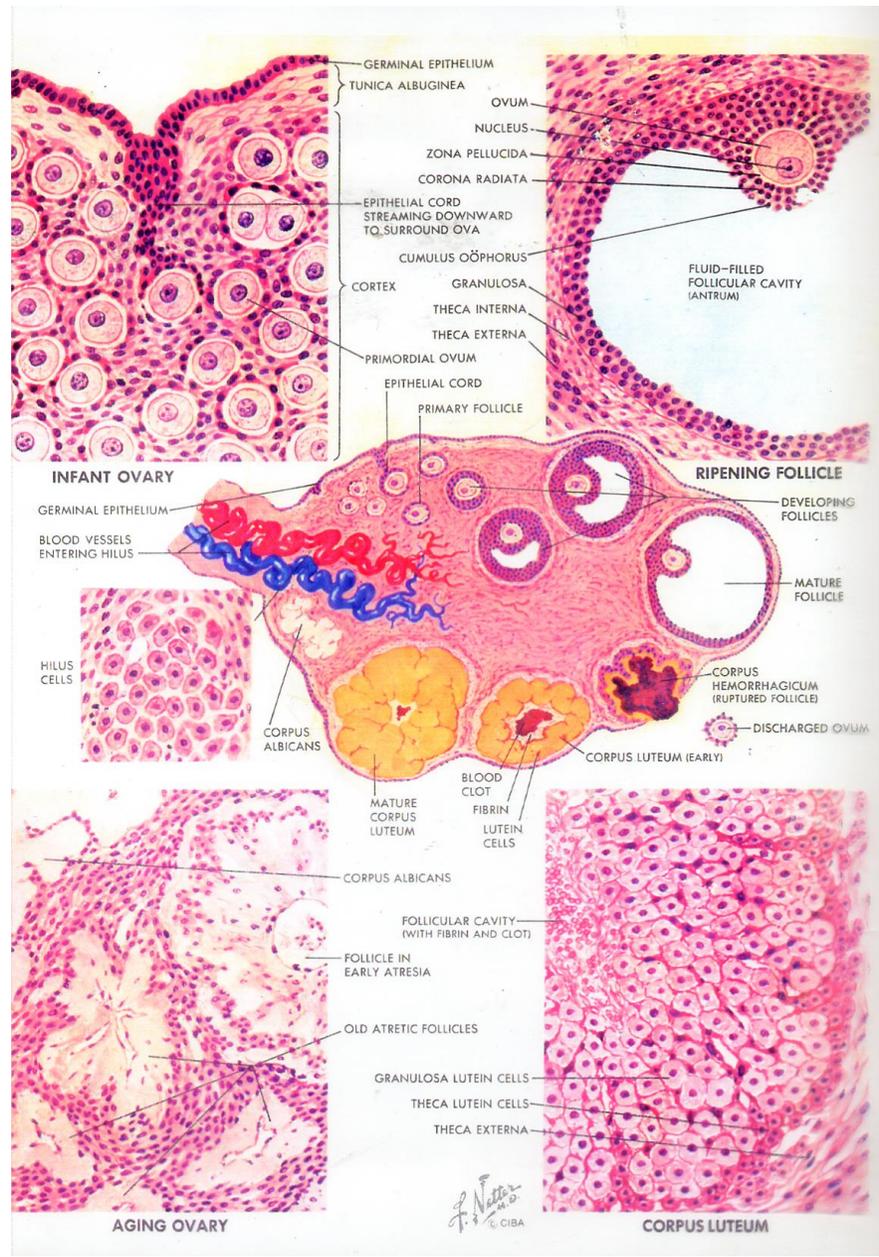
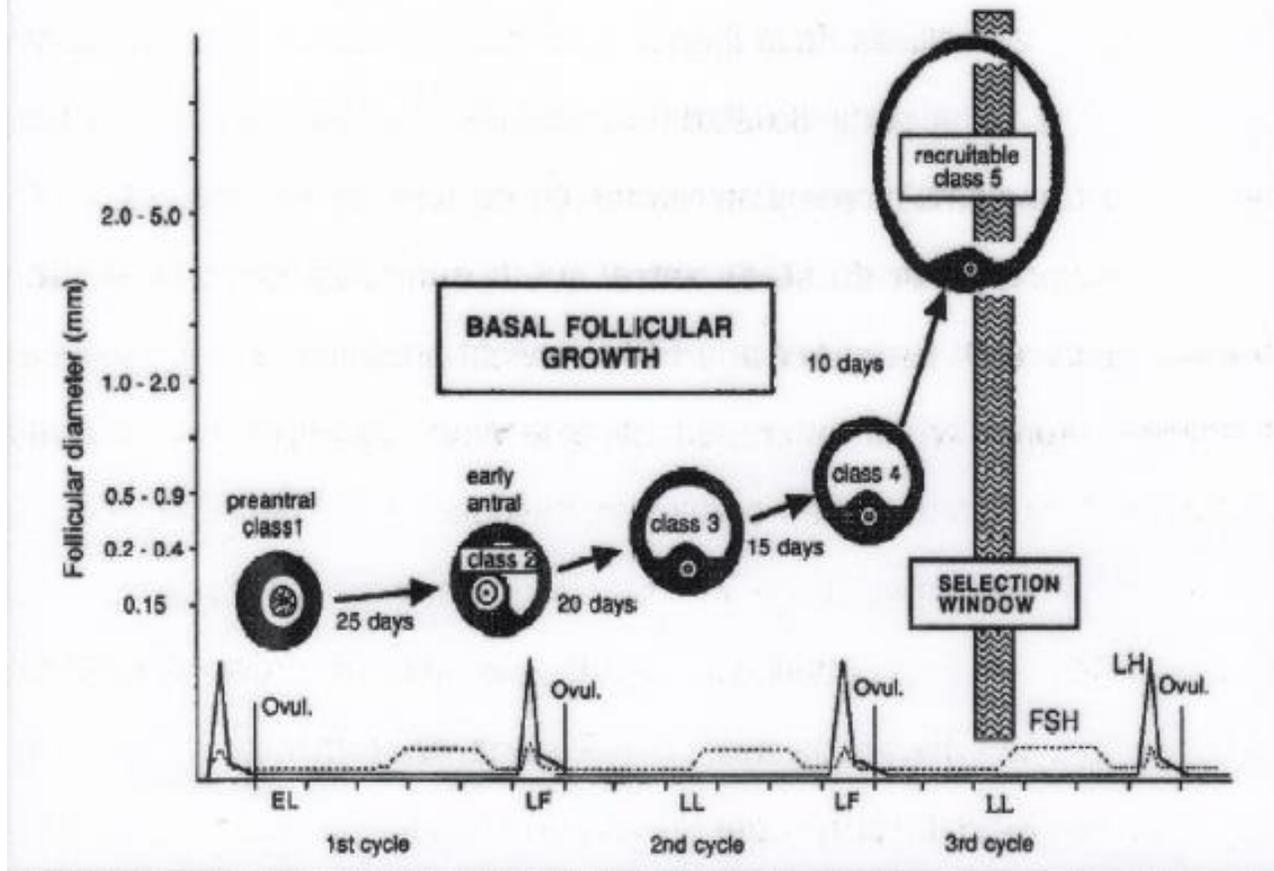


Figure 1. Dynamique de la croissance folliculaire chez la femme (Gougeon, 1996)



Pré-ménopause

Folliculogenèse accélérée

- Développement d'un follicule en phase lutéale
- E2 élevé en début de cycle
- Lutéinisation précoce du follicule
- Insuffisance lutéale
- Cycles courts (~ 20-21 jours)

Traitement

Duphaston® 10 mg, 2 cp/jour de J14 à J25 = 12 jours
ou 2 cp/jour de J16 à J25 = 10 jours
aussi longtemps qu'elle aura des règles

Alternative

Utrogestan® 200 mg/jour iv de J14 à J25 ou per os de J14 à J25

Anovulation

En péri-ménopause, l'augmentation progressive de la FSH (effet thermostat) va stimuler la sécrétion oestrogénique mais les «cycles» deviennent anovulatoires d'où une hyperoestrogénie relative du fait de la disparition de la sécrétion de progestérone.

→ ↑ FSH, ↑ E2, ↓↓ Progestérone
= Fièvre hormonale

→ ↑↑↑ E2, ↓ FSH, ↓↓ Progestérone
= Follicule persistant ou «kyste» folliculaire fonctionnel

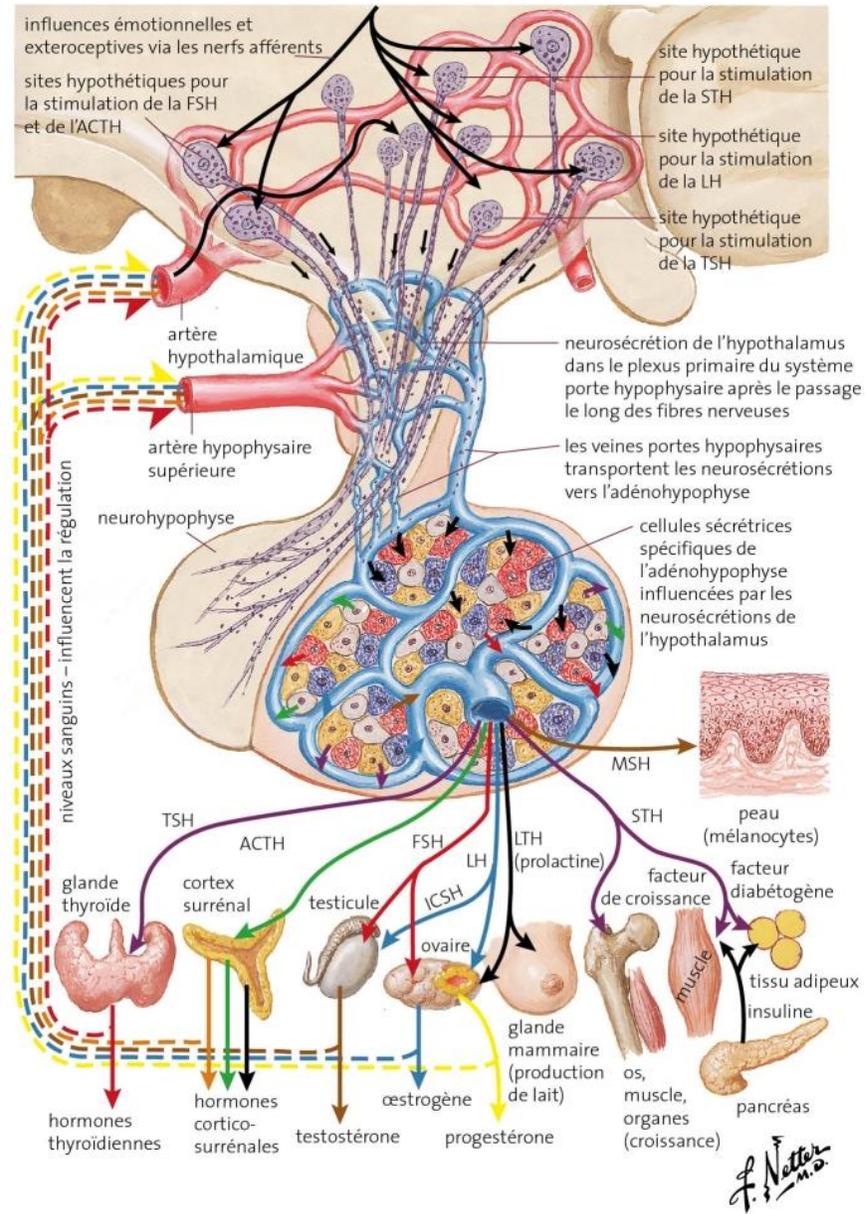
Cycles anarchiques, ménorragies

Traitement

Primolut 3 x 1 cp/jour pendant 10 jours puis

Duphaston 2 cp/jour pendant 10 jours ou Utrogestan 200 mg/j pdt 12 jours

Toutes les 4 semaines



Principe du thermostat

Anovulation

En péri-ménopause, l'augmentation progressive de la FSH (effet thermostat) va stimuler la sécrétion oestrogénique mais les «cycles» deviennent anovulatoires d'où une hyperoestrogénie relative du fait de la disparition de la sécrétion de progestérone.

→ ↑ FSH, ↑ E2, ↓↓ Progestérone
= Fièvre hormonale

→ ↑↑↑ E2, ↓ FSH, ↓↓ Progestérone
= Follicule persistant ou «kyste» folliculaire fonctionnel

Cycles anarchiques, ménorragies

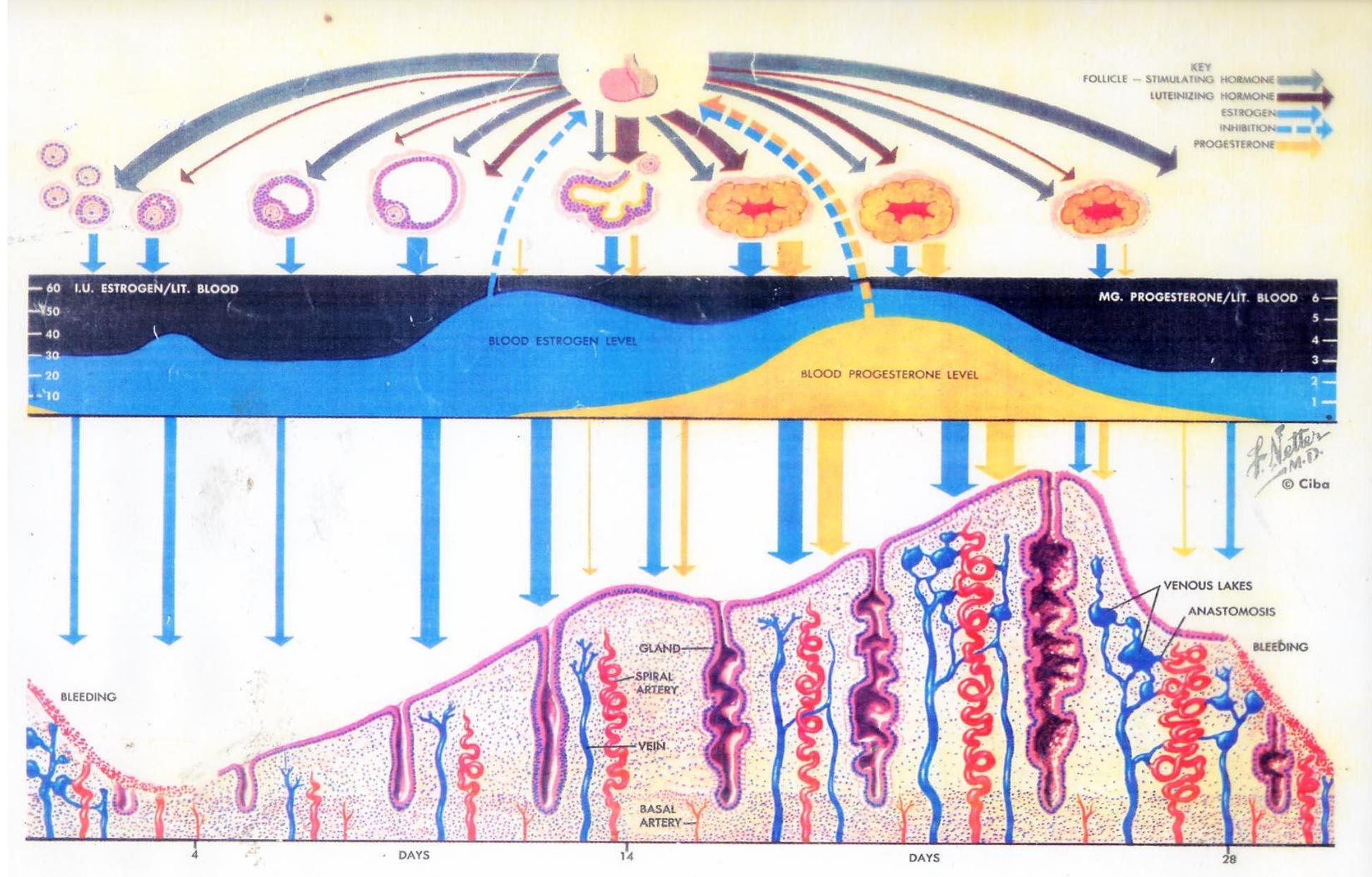
Traitement

Primolut® N 3 x 1 cp/jour pendant 10 jours puis

Duphaston® 10 mg, 2 cp/jour pendant 10 jours

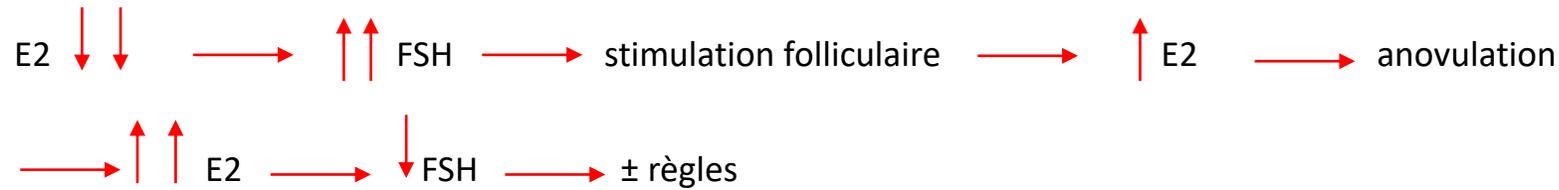
Toutes les 4 semaines

Aussi longtemps qu'il y a des règles



Principe du thermostat

Anarchie du thermostat



Variations désagréables des taux d'oestradiol entre hypo-et hyper!

→ cycles anarchiques, règles ± abondantes

Traitement

Primolut N® 3 x 1 cp/jour pendant 10 jours ou

Duphaston® 2 cp/jour pendant 10 jours → règles puis

Progestatifs synthétiques en continu + Oestrogel 1 à 2 pushes/j.

Visannette® 1 cp/jour ou

Cerazette® (Désogestrel) ou

Microval® (Pfizer) Lévonorgestrel

Alternative

Qlaira® (multiphasique) = Diénogest + E2-Valérate en séquentiel

Zoely® (on le trouve en France !) = Estradiol 1,5 mg + Nomégestrol acétate 2,5 mg

Si «**Hyperandrogénie**»

Androcur® (CPA) 10 mg 1 cp/jour + E2-gel en combiné-continu pendant 3 mois (pause 1 semaine)

Visannette® 1 cp/jour + E2-gel en combiné continu pendant 3 mois (pause 1 semaine)

Si «**Hyperinsulinisme**» → Hyperoestronémie

Metformine® + Progestatif

Ménopause avérée

E2 ↓ ↓ FSH ↑ ↑

Attendre 1 an sans règles!!!

Les traitements à base d'oestrogènes

17-β-Estradiol ou Estradiol-Valérate

1/ Gel ou patch

✓ Oestrogel[®], Divigel[®] 0,5 ou 1 mg/jour

✓ Estradot[®] 25 – 37,5 – 50 – 75 – 100

2/ Par voie orale

✓ Estrofem[®], Femoston Mono[®], Progynova[®]

Dosage «à la carte» selon l'habitus, les symptômes (vapeurs, etc.), les souhaits.

Les Traitements à base de Progestérone

1/ **Progestérone naturelle micronisée** =

Utrogestan® 100 mg ou 200 mg per os au coucher

100 ou 200 mg/jour (rarement 300 mg/jour) en combiné-continu ou

10 – 12 jours/mois

2/ **Dydrogestérone** = Duphaston® 10 mg, 1 cp/jour en combiné-continu sans règles ou

2 cp/jour pendant 10 jours/mois avec règles

DHEA or not DHEA

Oui pour l'effet «hormone mâle»

si DHEAS



libido



etc.

Tibolone

Progestatif synthétique

- Activité de type progestérone
- Activité de type oestrogénique
- Activité de type androgénique



Tissu dépendant

Risque à long terme de cancer de l'endomètre

Aménorrhée

- Status après hystérectomie
- Stérilet hormonal
- Status après Cavaterm

Doser régulièrement en périménopause

E1, E2, Progestérone, FSH

en post-ménopause

E1, E2, FSH, à 3 semaines d'intervalle

Traitement

Estrogènes transdermiques ou per os

+ Progestérone naturelle micronisée per os au coucher si symptômes de déficit en progestérone

± DHEA

Tableau E3N: risque relatif de cancer du sein en fonction du type de THM

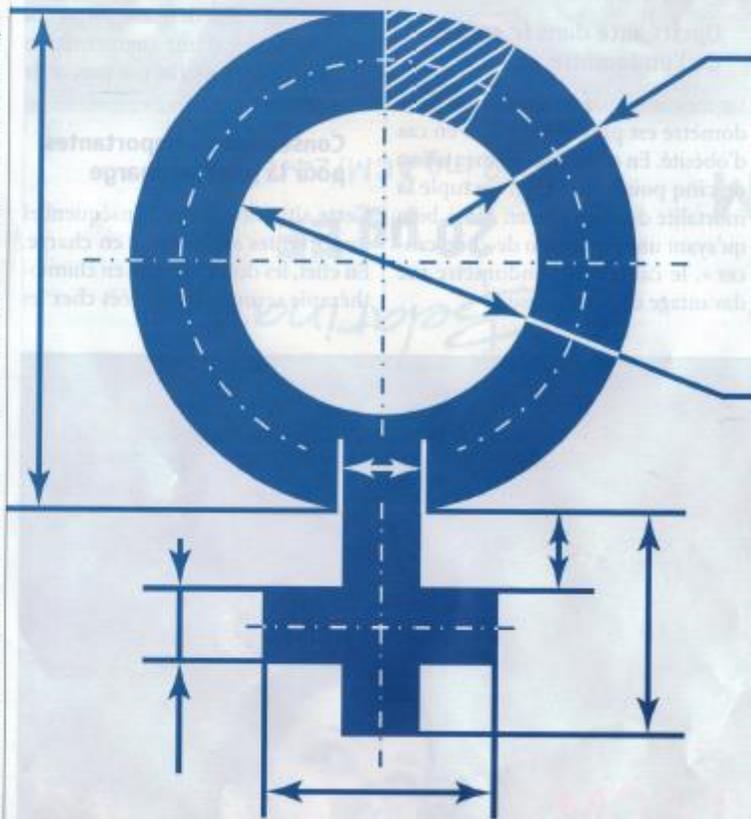
Traitement	Risque relatif de cancer du sein
Estrogènes seuls	1,29 (1,02-1,65)
Estrogènes + Progestérone micronisée	1,00 (0,83-1,22)
Estrogènes + Dydrogestérone	1,16 (0,94-1,43)
Estrogènes + autres progestatifs synthétiques	1,69 (1,5-1,91)

Relecture de la WHI

La réhabilitation du THS en marche

BÂLE – Dans un article paru dans le *New England Journal of Medicine*, les auteurs de la WHI regrettent les interprétations erronées des données de l'étude et ajoutent que le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause apporte plus de bénéfices que de risques.

L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans, la plupart des femmes ayant alors encore un tiers de leur vie devant elles. Au cours de la ménopause, trois quarts des femmes auront des symptômes telles que bouffées de chaleur, palpitations, sudations nocturnes et troubles de la concentration; des symptômes modérés à sévères persisteront plus de dix ans. Par ailleurs, environ 30% des femmes auront des symptômes sévères. La ménopause est aussi associée à un risque d'ostéoporose, de maladie cardiovasculaire et de diabète accrus, sans compter les troubles de l'humeur. Ces manifestations réduisent, parfois fortement, la qualité de vie et sont liés à une augmentation des coûts de la santé. Dans ce contexte, le traitement hormonal substitutif est le traitement le



Des résultats rassurants qui devraient permettre de proposer sans arrière-pensées un THS aux patientes qui le désirent. Les bénéfices dépassent largement les risques

ment avancé, permettait de prévenir les maladies cardiovasculaires. Les participantes étaient en majorité postménopausées depuis de nombreuses années. Environ deux tiers des participantes présentaient en outre des facteurs de risque significatifs tels qu'un excès pondéral important/obésité, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un diabète, des antécédents de maladies cardiovasculaires et un tabagisme. Le traitement utilisé était une combinaison d'œstrogènes équinés (CEE, 0,625 mg) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg) à une dose trop élevée pour ce groupe d'âge. Ce type de substance n'est que rarement utilisé en Europe.

Un rapport bénéfice/risque favorable chez les 50-59 ans

Dans le sous-groupe des femmes de 50 à 59 ans de l'étude WHI, on observe ainsi une suppression durable des symptômes du climatère, une baisse du nombre des fractures osseuses, une réduction du risque de diabète et de la mortalité globale, et même une baisse du

transvaginale pour la progestérone, et à des doses plus faibles offrent une meilleure sécurité thérapeutique.

Menopause Management - Getting Clinical Care Back on Track. JoAnn E. Manson, M.D. Dr.P.H., and Andrew M. Kaunitz, M.D. N Engl J Med 2016; 374: 803-806

La WHI en bref

L'étude prospective randomisée en double insu contre placebo a comparé 8506 femmes traitées par 0,625 mg d'œstrogènes conjugués associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) en schéma combiné-continu à 8102 femmes sous placebo. Les objectifs essentiels étaient de suivre l'incidence des causes les plus fréquentes de morbi-mortalité chez la femme postménopausée, à savoir les maladies cardiovasculaires, le cancer, en particulier mammaire, et l'ostéoporose. Elle est interrompue, dans le courant de sa sixième année après la mise en évidence d'une majoration des accidents cardiovasculaires et du risque de cancer

Recommandations de la Société Nord-américaine de ménopause pour le traitement hormonal substitutif de juin 2017

En résumé

Indications au traitement hormonal substitutif (THS)

1. **Symptômes vasomoteurs.**
2. **Prévention de la perte de masse osseuse.**
3. Hypogonadisme, castration ou insuffisance ovarienne primaire prématurée.
4. **Atrophie urogénitale.**

Le concept « dose la plus faible pour la période la plus courte » n'est plus d'actualité ! Le nouveau concept s'appuie sur la dose, le type de traitement et la voie d'administration.

Un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit pas être stoppé de façon routinière à 65 ans mais peut être prolongé pour des patientes en bonne santé et qui ont une espérance de vie élevée.

La progestérone naturelle micronisée (Utrogestan®) donnée per os au coucher jusqu'à 300 mg/jour diminue de façon significative les vapeurs, les sudations profuses nocturnes et améliore la qualité du sommeil.

La progestérone naturelle micronisée serait moins thrombogène que les autres progestatifs.

Recommandations de la Société Nord-américaine de ménopause pour le traitement hormonal substitutif de juin 2017

Atrophie vaginale

En traitement de l'atrophie vaginale, les œstrogènes, en particulier l'Estriol mais aussi un SERM (selective oestrogen receptor modulator) Ospemifem ou la DHEA appliqués par voie vaginale.

Musculature

En combinant le training, le THS augmente la masse musculaire et améliore la force musculaire.

Mortalité globale

Un TSH débuté avant 60 ans ou dans les 10 ans après le début de la ménopause diminue de façon significative la mortalité globale et n'augmente pas le risque d'apoplexie.

Cancer du sein

Un THS combiné d'œstrogènes combinés équins et de MPA (traitement de la WHI) augmente le risque de cancer du sein invasif de moins d'un cas pour 1'000 patientes traitées par année. Ce risque est comparable chez une femme obèse ou sédentaire.

Un THS n'augmente pas plus le risque de cancer du sein chez des femmes avec une anamnèse familiale

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk : individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, The Lancet, published on line August 29, 2019.

AINSI DONC LE TRAITEMENT HOMONAL DE LA MENOPAUSE (THM) INDUIRAIT LE CANCER DU SEIN!?

Prise de position du Prof. Petra Stute, Présidente de la Société suisse de ménopause.

Le Lancet, revue de haut rang, a publié le 29.08.19 une méta-analyse de 58 études épidémiologiques rétrospectives et prospectives associant (!) le traitement hormonal de la ménopause et le cancer du sein.

(voir annexe)

Des gynécologues français montent au créneau

PARIS – L'étude publiée dans le *Lancet* sur l'association entre le traitement hormonosubstitutif (THS) de la ménopause et le risque de cancer du sein, qui augmente en fonction de la durée de traitement, est critiquée dans un communiqué du Groupe d'Étude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal (GEMVI) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

Dans leur communiqué, le GEMVI et le CNGOF ne contestent pas l'existence d'un risque de cancer du sein sous THS, qui est « connu » et qu'il n'est « pas question ici de négliger ». Mais ils s'interrogent « sur l'intérêt réel de publier une énième analyse des relations entre cancer du sein et THM [traitement hormonal de la ménopause] à partir d'études datant de plus de vingt ans et surtout concernant des traitements que nous n'utilisons plus depuis pratiquement 15 ans ». Ils attirent par ailleurs l'attention sur de nombreux biais et limites de ce travail. Il y a par exemple des « données manquantes pour certaines variables », notamment pour l'âge de la ménopause, non connu pour la moitié des personnes.

Ils regrettent que la méta-analyse fasse l'impasse, « pour des raisons que nous ne connaissons pas », des données de l'étude française E3N, qui avait montré l'absence de surrisque associé à la progestérone micronisée ou la dydrogesterone pour une durée moyenne de traitement de l'ordre de cinq ans ». À l'inverse, on y trouve des

données de la *Million Women Study*, publiée en 2004, alors qu'à l'époque de sa publication elle avait été « largement critiquée pour ses nombreux biais méthodologiques ».

Pour le GEMVI et le CNGOF, « le meilleur exemple étayant les biais méthodologiques de cette méta-analyse concerne l'augmentation du risque rapportée pour les œstrogènes conjugués équinés (ECE) donnés seuls, sans progestatifs, alors que l'essai randomisé WHI avait au contraire montré une diminution significative de ce risque chez les femmes traitées par ECE seuls » !

Par ailleurs, ils soulignent que l'idée d'une relation causale entre THS et cancer du sein « est vivement discutée ».

Ils rappellent que « l'utilisation préférentielle en France de l'estradiol cutané et associé à la progestérone micronisée ou à la dihydrogesterone n'a pas été associée à un surrisque de cancer du sein dans les études d'observation françaises pour des durées de traitement de l'ordre de cinq à sept ans ».

« Au final, on ne peut que regretter que cet article, dont les résultats sont largement critiquables, ne s'attache, une fois de plus, qu'à évaluer l'impact du THM sous l'angle du cancer du sein », sans évoquer les effets bénéfiques sur les symptômes, le risque cardiovasculaire et l'ostéoporose.

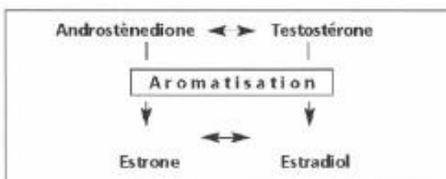
Une méno-pause s'impose



ESTRADIOL

DEFINITION

L'estradiol (E2), de masse moléculaire 272 Da, est l'œstrogène majeur circulant. Il est synthétisé dans les gonades (ovaires, testicules) et le placenta à partir de la testostérone qui subit une aromatisation. E2 est en équilibre avec l'estrone (E1) qui provient de l'aromatisation de l'androstènedione.



Chez la femme en période de vie génitale, E2 a une origine unique, la sécrétion ovarienne. Après la ménopause, la sécrétion ovarienne s'effondre et E2 comme E1 proviennent de la conversion périphérique des androgènes. Cette aromatisation a lieu non seulement dans le foie mais également dans le tissu adipeux, le système nerveux central et le tissu musculaire.

Chez l'homme, E2 provient, pour une faible part, de la sécrétion testiculaire et, pour une large part, de la conversion périphérique de l'androstènedione.

Quelle que soit son origine, E2 circule dans le plasma essentiellement lié à des protéines porteuses : TeBG (*Testosterone - estradiol Binding Globulin*) ou SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) et l'albumine sérique.

L'estradiol est soit conjugué dans le foie en sulfate et en glucuronide, soit transformé en estriol (E3) (cf. Estriol). Dans les tissus périphériques et surtout le tissu adipeux, E2 peut être interconverti en estrone (E1) (cf. Estrone). Ce dernier peut être conjugué en glucuronide ou en sulfate.

Les conjugués des trois œstrogènes (E1, E2 et E3) ont deux destinées : soit passer dans la circulation générale pour être éliminés par le rein, soit être excrétés dans la bile et participer à un cycle entéro-hépatique.

Synonymes : Estradiol = E2 = 17β-estradiol.

BIOPATHOLOGIE

■ L'estradiol possède quatre types d'effets principaux :

Effets sur le tractus génital féminin : dans l'utérus, E2 stimule la prolifération et la vascularisation

endométriales. Au niveau du col utérin, il provoque la sécrétion d'une glaire claire et filante. Au niveau du vagin, E2 entraîne une prolifération de la muqueuse à partir des couches basales et la desquamation des couches superficielles.

Effets sur le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires : les œstrogènes sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté : modification des organes génitaux externes, féminisation de la silhouette, caractères féminins des phanères et de la peau, développement de la glande mammaire.

Effets métaboliques : sur le métabolisme osseux, E2 exerce des effets indirects par l'intermédiaire de la calcitonine et de la parathormone et des effets directs par action sur les ostéoblastes.

E2 diminue le cholestérol total et les triglycérides et augmente le rapport HDL/LDL. En plus de cet effet athérogène, il a une action bénéfique directe sur l'endothélium. Ceci pourrait expliquer la relative protection contre les maladies vasculaires de la femme en période d'activité ovarienne.

Au niveau du foie, E2 stimule la synthèse des protéines porteuses (SHBG, TBG ou Thyroxin Binding Globulin, CBG ou Corticosteroid Binding Globulin), la céruléoplasmine et la prothrombine.

Effets au niveau hypothalamo-hypophysaire : au cours de la phase folliculaire, E2 exerce un rétrocontrôle positif à la fois sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Le pic ovulatoire de LH est ainsi induit par le pic préovulatoire de E2. Au cours de la phase lutéale, E2 inhibe la sécrétion de FSH.

INDICATIONS DU DOSAGE

Chez la petite fille, le dosage de E1 et de E2 est préconisé pour mettre en évidence une hyperœstrogénie et diagnostiquer une puberté précoce puis en surveiller le traitement avec les agonistes de la GnRH.

Chez la femme adulte, la concentration sérique de E2 est un bon indicateur du statut folliculaire ovarien (E2 dosé à J3-J4 du cycle et associé à FSH, LH, inhibine B, AMH). Chez la femme (non traitée), le dosage d'E2 est aussi indiqué en cas de suspicion d'insuffisance ovarienne ou hypothalamo-hypophysaire (associé à FSH et LH), de syndrome des ovaires polykystiques (associé à LH, progestérone, androgènes) et éventuellement comme marqueur de ménopause (associé à la FSH).

Au cours du suivi de l'ovulation en AMP, le dosage de E2 permet d'apprécier les phénomènes de croissance et de maturation folliculaires et ceci au cours d'un cycle spontané, induit ou stimulé. Dans ces derniers cas, l'E2 est dosé avant la stimulation (vérification de la désensibilisation ovarienne au cours des protocoles longs sous agonistes de la GnRH), pendant la stimulation, comme marqueur de la maturation folliculaire et pour permettre la modulation de l'administration quotidienne des inducteurs de

l'ovulation, associé à l'échographie; et en fin de stimulation, pour programmer le déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG exogène.

Chez la femme ménopausée, E2 est dosé pour évaluer le traitement substitutif, à condition toutefois qu'il s'agisse de l'administration de E2 et non d'un autre œstrogène.

Chez le garçon et l'homme, les dosages de E1 et de E2 sont effectués en présence d'une gynécomastie pour mettre en évidence une hyperœstrogénie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Le dosage de l'estradiol peut être effectué aussi bien dans le sérum que dans le plasma (EDTA, hépariné). Les échantillons hémolysés ou lipémiques doivent être écartés. Dosage à J3 ou J4 du cycle menstruel lorsqu'il est dosé comme marqueur de la qualité folliculaire ovarienne (associé aux dosages de FSH, AMH, inhibine B).

■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

En plus des renseignements cliniques (puberté précoce, ménopause, gynécomastie, etc.), les traitements œstrogéniques doivent être signalés. La date des dernières règles doit être précisée. Il est aussi nécessaire de savoir s'il s'agit d'une épreuve de stimulation par hCG chez l'homme ou le garçon.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Le plasma ou le sérum décantés sont stables à + 4 °C pendant 1 semaine. Ils peuvent être conservés 6 mois à 1 an congelés à -20 °C.

METHODES DE DOSAGE

La technique de référence est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le dosage de E2 peut aussi être effectué par une technique d'immunoanalyse. Le choix du marqueur doit tenir compte du profil clinique : les méthodes ayant recours à un traceur radio-isotopique (RIA) sont les plus adaptées, ceci pour des raisons de spécificité et de sensibilité. En effet, certains dosages nécessitent une extraction couplée ou non à une chromatographie; certains des antisérums utilisés sont suffisamment spécifiques pour permettre le dosage directement dans l'aliquote plasmatique ou sérique sans extraction préalable. Les immunodosages avec traceurs non isotopiques sont moins sensibles mais ils peuvent être utilisés quand il s'agit de suivre une cinétique (grossesse ou femme au cours du cycle menstruel) ou que les niveaux attendus sont élevés, comme on peut l'observer au cours des stimulations ovariennes. Il est conseillé d'utiliser les techniques RIA dans les cas suivants : chez l'homme, l'enfant, les femmes ménopausées, en cas d'insuffisance

ovarienne ou hypophysaire ou de déficit enzymatique (Taieb J, 2011).

UNITES ET VALEURS DE REFERENCE

Les résultats sont exprimés soit en pg/ml soit en pmol/l. La conversion en pmol/l se fait en multipliant les pg/ml par 3,468. Les valeurs de référence varient selon l'âge et le sexe (cf ci-dessous).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

À la naissance, les concentrations sériques des œstrogènes (E1 et E2) sont élevées puis diminuent très rapidement au cours des 5 premiers jours de vie pour atteindre des valeurs très faibles comparables dans les deux sexes. Entre 3 et 10 mois, on observe une augmentation de E2 chez la fille puis les concentrations chutent et restent faibles jusqu'au début de la puberté.

Chez la femme en période d'activité ovarienne, les concentrations circulantes sont très faibles au début du cycle menstruel puis s'élèvent progressivement au cours de la phase folliculaire. À la fin de cette phase, l'augmentation devient exponentielle pour atteindre un pic préovulatoire, puis les concentrations chutent avant l'ovulation. Elles remontent ensuite au cours de la phase lutéale. Quelle que soit la phase du cycle, la sécrétion de E2 est pulsatile et les concentrations sériques sont plus élevées le matin que l'après-midi.

Au cours de la phase folliculaire, le rapport E2/E1 est inférieur à 1, mais devient supérieur à 1 au cours de la phase lutéale.

biomnis - biomnis

	PF (1 ^{ère} semaine)	PF (2 ^e semaine)	Pic Pré-ovulatoire	PL
Estradiol (pg/ml)	20 - 94	57 - 260	100 - 420	60 - 230

PF = phase folliculaire; PL = phase lutéale (J +4 à J +9 après le pic de LH)

Au cours de la grossesse, les concentrations de E2 augmentent du début à la fin selon une courbe ayant la forme d'une sigmoïde : valeurs jusqu'à 3 500 pg/ml au 1^{er} trimestre, jusqu'à 17 000 pg/ml au 2^e trimestre et jusqu'à 38 000 au 3^e trimestre.

Au cours d'une stimulation ovarienne, les valeurs observées vont de < 30 à 4000 pg/ml.

Au cours de la périménopause, marquée par l'augmentation progressive de la FSH, la sécrétion œstrogénique ovarienne persiste, mais les cycles deviennent de plus en plus anovulatoires. Aussi existe-t-il une hyperœstrogénie relative du fait de la disparition de la sécrétion de progestérone.

À la ménopause, la sécrétion ovarienne de E2 disparaît et les concentrations circulantes, provenant de la conversion périphérique de l'androsténone et de E1, sont faibles et continuent à baisser avec l'âge (cf. tableau).

	Age (ans)		
	< 60	60 - 70	> 70
Estradiol (pg/ml)	< 3 - 50	< 3 - 30	< 3 - 30

Chez la femme ménopausée, c'est E1 et le sulfate de E1 qui représentent les œstrogènes circulants les plus importants quantitativement. De ce fait, le rapport E1/E2 est supérieur à 1.

Chez l'homme, les concentrations de E2 sont toujours inférieures à celles de E1 (rapport E2/E1 < 1) et comprises entre 10 et 40 pg/ml avant 60 ans, puis elles augmentent progressivement avec l'âge.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Augmentation de l'œstradiolémie	Diminution de l'œstradiolémie
<ul style="list-style-type: none"> - Traitements contraceptifs ou substitutifs de la ménopause - Tumeurs sécrétantes ovariennes ou surrénales 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance ovarienne - Insuffisance hypothalamo-hypophysaire - Cycles courts (phase lutéale < 10 j) - Syndrome des ovaires polykystiques - Aménorrhée

La concentration sérique de E2 étant un bon index de l'activité folliculaire, seul le dosage de E2 constitue un paramètre important pour l'évaluation de l'imprégnation œstrogénique chez la femme. Ceci est surtout indiqué au cours de la période pré- ou péripubertaire, lors de l'installation de la ménopause et en présence d'une aménorrhée.

Chez la femme, E2 est à des concentrations faibles dans tous les hypogonadismes quelle que soit leur origine : primitivement ovarienne ou secondaire à un déficit hypothalamo-hypophysaire.

En revanche, E2 est élevé dans les tumeurs féminisantes de l'ovaire : tumeurs de la granulosa, dysgerminomes ou gynadoblastomes, choriocarcinomes et tumeurs à cellules de Sertoli.

L'hypersécrétion d'œstrogènes se traduit chez la petite fille par une puberté précoce iso-sexuelle avec apparition des caractères sexuels secondaires et des règles. Chez la femme en période d'activité ovarienne, les signes d'hyperœstrogénie sont les métrorragies, les mastodynies, les syndromes prémenstruels.

Chez le garçon et l'homme, l'hyperproduction d'œstrogènes avec augmentation concomitante de E1 et de E2 entraîne l'apparition d'une gynécomastie.

Cette hyperœstrogénie peut :

- provenir d'une sécrétion tumorale et la tumeur peut séjurer dans le testicule ou dans la cortico-surrénale ou
- être secondaire à un choriocarcinome sécrétant de la choriogonadotropine (hCG) qui stimule les cellules de Leydig.

L'hyperœstrogénie chez l'homme peut aussi être la conséquence :

- d'un trouble du métabolisme des œstrogènes comme on peut l'observer dans les hépatopathies (plus particulièrement les cirrhoses) ou

- de l'augmentation de l'activité de l'aromatase dans les tissus périphériques.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Nahoul K., Roger M., *Dosages hormonaux*. Dans : Papiernik E., Rozenbaum H., Bellaisch-Allart J., Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1990:201-21.

■ Pujol P., Maudelonde T., *Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire*. Dans : Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-Nutrition, Paris, Elsevier, 1997:10-034-E10, 10 p.

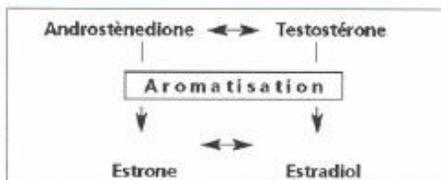
■ Carr B.R., *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. Dans : Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998 :751-817.

■ Taieb J., Lachgar-Keltoum M. *Caractéristiques immunoanalytiques de l'œstradiol*. Immunoanal Biol Spec 2011;26(5-6):280-6.

ESTRONE

DEFINITION

L'estrone (E1), de masse moléculaire 270 Da, est un précurseur de l'estradiol (E2) qui est l'œstrogène majeur circulant. Elle est synthétisée dans les gonades (ovaires, testicules) à partir de l'androstènedione qui subit une aromatisation. Au cours de la grossesse, E1, comme l'estradiol, est synthétisée dans le placenta à partir de la déhydroépiandrostérone (DHA) qui est formée, sous l'action de la sulfatase, à partir du sulfate de DHA fœtal mais aussi maternel. E1 est en équilibre avec E2 qui provient de l'aromatisation de la testostérone.



Chez la femme en période de vie génitale, E1 a une origine multiple : sécrétions ovarienne et surrénalienne, conversions périphériques. Il n'en reste pas moins que la contribution ovarienne ne dépasse pas 70 %. Une fraction importante de E1 provient de la conversion de l'androstènedione non seulement dans le foie mais également dans le tissu adipeux, le système nerveux central et le tissu musculaire.

Au cours de la grossesse, l'estrone, comme l'estradiol est synthétisé dans le placenta à partir de la déhydroépiandrostérone (DHA).

Après la ménopause, la sécrétion ovarienne s'effondre et E1 provient surtout de la conversion périphérique des androgènes et devient l'œstrogène majeur circulant.

Chez l'homme, E1 provient, pour une faible part, de la sécrétion testiculaire et, pour une large part, de la conversion périphérique de l'androstènedione.

Quelle que soit son origine, E1 circule dans le plasma essentiellement liée à l'albumine sérique (environ 80 %) et peu (7 - 16 %) à la TeBG (Testostérone estradiol Binding Globulin) ou SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ou SBP (Sex Steroid Binding Globulin) du fait de l'absence d'une fonction hydroxyle en 17β dans la molécule. En effet, la présence de cette dernière est une condition indispensable à la liaison avec la SBP.

L'estrone est, soit conjuguée dans le foie en sulfate et en glucuronide, soit transformée en estriol (E3) (cf. Estriol). Dans les tissus périphériques et surtout le tissu

adipeux, l'estrone peut être interconvertie en estradiol (E2) (cf. Estradiol). Ce dernier peut être conjugué en glucuronide ou en sulfate.

Le sulfate d'estrone ainsi formé est l'œstrogène plasmatique le plus important quantitativement. Il constitue ainsi une sorte de réservoir car sous l'effet des sulfatases, il peut être converti en estrone à tout moment.

Les conjugués des trois œstrogènes (E1, E2 et E3) ont deux destinées : ils passent dans la circulation générale pour être éliminés par le rein ou ils sont excrétés dans la bile et participent à un cycle entéro-hépatique.

Synonyme : Estrone = E1.

INDICATIONS DU DOSAGE

Chez la petite fille, les dosages de E1 et de E2 sont préconisés pour mettre en évidence une hyperœstrogénie et diagnostiquer une puberté précoce puis en surveiller le traitement avec les agonistes de la GnRH. En revanche, chez la femme adulte, c'est la concentration sérique de E2 et non de E1 qui est un bon indicateur de l'activité folliculaire. Aussi, le dosage de E1 n'a-t-il que peu d'intérêt chez la femme en période de vie génitale.

Enfin, chez la femme ménopausée, E1 et E2 sont dosés pour évaluer le traitement substitutif. Les concentrations de E1 peuvent être importantes après administration orale.

Chez le garçon et l'homme, les dosages de E1 et de E2 sont effectués en présence d'une gynécomastie pour mettre en évidence une hyperœstrogénie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Le dosage de l'estrone peut être effectué aussi bien dans le sérum que dans le plasma EDTA ou hépariné. Les échantillons hémolysés ou lipémiques ne posent pas de problème.

■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

En plus des renseignements cliniques (puberté précoce, ménopause, gynécomastie, etc.), les traitements œstrogéniques doivent être signalés. De même, il est nécessaire de préciser s'il s'agit d'une épreuve de stimulation par hCG chez l'homme ou le garçon.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Le plasma ou le sérum décantés sont conservés à + 4 °C et acheminés ainsi au laboratoire (stables 1 semaine). Ils peuvent être conservés 6 mois à 1 an congelés à - 20 °C.

METHODES DE DOSAGE

Pour ce dosage, étant donné les faibles concentrations circulantes, on ne peut avoir recours qu'à un immunodosage et jusqu'à présent, les plus adaptés utilisent un traceur radio-isotopique. Cependant, les antisérums ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre le dosage directement sur l'aliquote plasmatique ou sérique, sans extraction préalable. En effet, l'extraction et la purification chromatographique restent nécessaires pour obtenir des résultats fiables.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

A la naissance, les concentrations sériques des œstrogènes (E1 et E2) sont élevées puis diminuent très rapidement au cours des 5 premiers jours de vie pour atteindre des valeurs très faibles, comparables dans les deux sexes. Entre 3 et 10 mois, on observe une augmentation de E2 chez la fille puis les concentrations chutent et restent faibles jusqu'au début de la puberté.

Chez la femme en période de vie génitale, les concentrations circulantes sont très faibles au début du cycle menstruel puis s'élèvent progressivement au cours de la phase folliculaire. A la fin de cette phase, l'augmentation devient exponentielle pour atteindre un pic préovulatoire, puis les concentrations chutent avant l'ovulation. Elles remontent ensuite au cours de la phase lutéale. Au cours de la phase folliculaire, le rapport E1/E2 est supérieur à 1 mais devient inférieur à 1 au cours de la phase lutéale.

	PF (1 ^{ère} semaine)	PF (2 ^e semaine)	Plc Pré-ovulatoire	PL
Estrone (pg/ml)	0 - 86	29 - 120	40 - 270	40 - 160

PF = phase folliculaire; Plc = phase lutéale (J +4 à J +9 après le pic de LH)

Au cours de la grossesse, les concentrations de E1 croissent du début à la fin et décrivent ainsi une courbe comparable à celle de E2.

A la ménopause, les concentrations s'effondrent, mais celles de E1 restent plus élevées que celles de E2, si bien que le rapport E1/E2 est supérieur à 1.

	Age (ans)		
	< 60	60 - 70	> 70
Estrone (pg/ml)	10 - 57	10 - 60	10 - 55

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez la petite fille, les concentrations de E1 et même celles de E2 augmentent dans les pubertés précoces et permettent ainsi d'en faire le diagnostic.

Chez la femme, l'estrone est élevée au cours du syndrome des ovaires polykystiques et dans l'obésité par augmentation de l'aromatase périphérique des

androgènes. De même, elle est augmentée chez les femmes présentant une tumeur des ovaires ou des surrénales. Ces tumeurs peuvent sécréter soit des œstrogènes, soit des androgènes qui sont aromatisés dans les tissus périphériques.

Chez le garçon et l'homme, l'hyperproduction d'œstrogènes avec augmentation concomitante de E1 et de E2 entraîne l'apparition d'une gynécomastie. Cette hyperœstrogénie peut :

- provenir d'une sécrétion tumorale et la tumeur peut siéger dans le testicule ou dans la cortico-surrénale ;
- être secondaire à un choriocarcinome sécrétant de la choriogonadotropine (hCG) qui stimule les cellules de Leydig.

L'hyperœstrogénie peut aussi être la conséquence :

- d'un trouble du métabolisme des œstrogènes comme on peut l'observer dans les hépatopathies (plus particulièrement les cirrhoses) ;
- de l'augmentation de l'activité de l'aromatase dans les tissus périphériques.

biomnis - biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Nahoul K, Roger M., *Dosages hormonaux*. Dans: Papiernik E, Rozenbaum H, Bellaïsch-Allart J. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1990: 201-221.

■ Pujol P, Maudelonde T. *Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire*. Dans : Encycl Méd Chir Endocrinologie-Nutrition, Paris, Elsevier, 1997:10-034-E-10, 10p.

■ Carr BR. *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. Dans: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998: 751-817.

Estriol

L'**estriol** ou **œstriol (E3)** est un des trois principaux [œstrogènes](#) produits dans le corps humain. Ce n'est qu'au cours de la [grossesse](#) qu'il est produit en quantités significatives vu qu'il est produit par le [placenta](#).

Les taux d'estriol chez les femmes non-enceintes ne changent pas beaucoup après la [ménopause](#), et les taux ne diffèrent alors pas beaucoup de ceux rencontrés chez les hommes.

La [DHEA](#) est produite par le [cortex surrénal](#) du fœtus, puis est convertie en estriol par le [placenta](#)

Mécanisme d'action

L'estriol est un estrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée.

Par voie vaginale, l'estriol induit la normalisation de l'épithélium vaginal et restaure ainsi le pH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation est, de ce fait, augmentée.

Par voie orale, l'estriol est capable d'induire des effets estrogéniques sans provoquer de prolifération de l'endomètre à condition d'être administré en une seule prise journalière. Administrés per os, les estrogènes naturels (ou conjugués) peuvent présenter des risques métaboliques et thromboemboliques : modification de la synthèse lors du premier passage hépatique de protéines synthétisées par le foie : une augmentation des [triglycérides](#), des VLDL, ainsi qu'une augmentation de l'angiotensinogène peuvent être observées.

Cas d'usage

Par voie vaginale, l'estriol est utilisé dans la prise en charge de troubles trophiques vulvovaginaux.

Par voie orale, l'estriol est utilisé dans la prise en charge de carences estrogéniques.

En association à la [progestérone](#) et au bacille de Döderlein, il est utilisé dans la prise en charge de :

- soins péri-opératoires gynécologiques,
- troubles trophiques vulvovaginaux.

Progestatifs de synthèse

Les progestatifs de synthèse sont des hormones synthétiques particulières qui sont souvent utilisées dans la production de pilules contraceptives.

Classification

Les progestatifs de synthèse sont classés en fonction de leur structure en progestatifs C19 et C21.

Progestatifs C19

Les progestatifs de synthèse C19 sont dérivés de la testostérone. Ils comprennent la noréthistérone, le lynestrénol, le désogestrel, le norgestimate, le gestodène et la tibolone.

Progestatifs C21

Les progestatifs de synthèse C21 sont dérivés de la progestérone. Ils comprennent l'acétate de cyprotérone, le lévonorgestrel, la dydrogestérone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadinone, le méggestrol et la promégestone. La dydrogestérone est celle qui se rapproche le plus d'entre tous de la structure de la progestérone. Parmi ceux-ci, c'est la dydrogestérone qui est structurellement la plus similaire à la progestérone.

1. Microprogestatifs

Ils contiennent un progestatif de 1re, 2e ou 3e génération, faiblement dosé et administré per os en continu. Ils agissent principalement au niveau utérin (glaires cervicales et endomètre). Cependant, certains microprogestatifs, notamment ceux de 3e génération, ont également une activité anti-gonadotrope plus ou moins complète qui peut participer à l'action contraceptive, et qui peut aussi être à l'origine d'ovaires « micro-folliculaires » à l'échographie, lorsque l'inhibition de l'axe gonadotrope est partielle.

2. Macroprogestatifs

Les progestatifs sont habituellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales ou mammaires bénignes. Certains d'entre eux ont un fort pouvoir anti-gonadotrope et sont donc utilisables en contraception.

Les médicaments dérivés de la 17-hydroxyprogestérone et de la 19-norprogestérone sont actuellement utilisés dans cette indication. Les dérivés de la 19-nortestostérone ne sont pas utilisés en contraception orale, en dehors des pathologies spécifiques pour lesquelles ils sont prescrits. Les progestatifs utilisés à titre contraceptif sont donnés lorsque les oestroprogestatifs sont contre-indiqués. Bien qu'ils n'aient pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, ils sont couramment utilisés chez les femmes à risque métabolique ou vasculaire.

Ils sont administrés 20 ou 21 jours sur 28, selon les habitudes des prescripteurs. Ils agissent en inhibant l'ovulation, d'une part, et au niveau utérin, d'autre part.

DIENOGEST

DiénoGEST, vendu sous les noms de **Visanne®** ou **Visannette®** est un progestatif qui est utilisé dans les pilules contraceptives et dans le traitement de l'endométriose . Il est également utilisé dans le **traitement hormonal de la ménopause** et pour traiter les ménorragies. DiénoGEST est disponible à la fois seul et en combinaison avec des œstrogènes (Qlaira®, Valette®). Il est pris par voie orale .

Les effets secondaires sont des irrégularités menstruelles, des céphalées, des nausées, des mastodynies. C'est un agoniste du récepteur de la progestérone avec des effets forts sur l'endomètre d'où l'utilisation dans l'endométriose. Il a une certaine activité anti-androgénique contribuant à améliorer les symptômes androgéno-dépendants tels que l'acné. Il n'a pas d'autre activité hormonale.

Il a été découvert en 1979 et introduit pour un usage médical en 1995. Il est actuellement considéré comme un progestatif de « quatrième génération ».

Symptômes ménopausiques : DiénoGEST est utilisé en combinaison avec l'Oestradiol-Valérate dans le traitement de la ménopause symptomatique dans certains pays comme l'Allemagne et les Pays-Bas.



Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk : individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, The Lancet, published online August 29, 2019

AINSI DONC LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNopause (THM) INDUIRAIT LE CANCER DU SEIN !?

Prise de position du Prof. Petra Stute, Présidente de la Société suisse de ménopause.

Le Lancet, revue de haut rang, a publié le 29 août 2019 une méta-analyse de 58 études épidémiologiques rétrospectives et prospectives associant (!) le traitement hormonal de la ménopause et le cancer du sein.

Voici l'analyse détaillée de certains aspects de cette étude et de ses résultats.

1. QUELS SONT LES PRINCIPAUX MESSAGES DE CETTE ÉTUDE ?

- Tous les traitements hormonaux systémiques de la ménopause ont été associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque a augmenté avec la durée du traitement et il a été plus important en cas d'association œstroprogestative (EPT) vs monothérapie œstrogénique (ET).
- Pour les utilisatrices actuelles d'un EPT, cela signifie un risque relatif (RR) de 1.6 (IC95% 1.52-1.69) (1^{re} - 4^{ème} année) et RR 2.08 (IC95% 2.02-2.15) (5^{ème} - 14^{ème} année). L'EPT combiné continu est associé avec un risque plus important que l'EPT combiné séquentiel.
- Pour les utilisatrices actuelles d'un traitement ET, cela signifie un risque relatif (RR) de 1.17 (IC95% 1.10-1.26) entre la 1^{re} et la 4^{ème} année et un RR de 1.33 (IC95% 1.28-1.37) entre la 5^{ème} et la 14^{ème} année.
- L'âge à l'initiation du THM n'a pas d'influence sur le risque de cancer du sein.
- Le risque de cancer du sein reste augmenté après l'arrêt du THM et il dépend de la durée d'utilisation.
- Plus l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé, plus le risque de cancer du sein (positif aux récepteurs œstrogéniques) est important. L'ET augmente le risque de cancer du sein uniquement chez les femmes de poids normal mais pas chez les femmes obèses. L'EPT augmente le risque de cancer du sein dans toutes les classes d'IMC, mais l'effet additif est moins important chez les femmes obèses que chez les femmes de poids normal.

En chiffre absolu, cela signifie que :

- Sur 50 femmes de 50 ans en surpoids prenant un EPT combiné continu pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.
- Sur 70 femmes de 50 ans en surpoids prenant un EPT combiné séquentiel pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.
- Sur 200 femmes de 50 ans en surpoids prenant un ET pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.

2. QUEL EST LE RISQUE DE BASE DE CANCER DU SEIN ?

Le Tableau 1 montre le risque de cancer du sein en fonction de l'âge chez « les femmes de poids moyen » qui n'utilisent pas de THM. Notons d'abord que le « poids moyen » correspond ici à un IMC > 25, donc à un surpoids – ce qui est en soi associé à une augmentation du taux de cancer du sein. Dans l'étude qui nous intéresse, l'évaluation du risque supplémentaire porte sur une période d'observation de 20 ans (50-69 ans). Sur cette durée, le risque relatif de base de cancer du sein est de 6.3%. c'est-à-dire que 63 femmes sur 1000 présenteront un cancer du cancer du sein entre 50 et 69 ans. Dans l'étude WHI, le risque relatif de cancer du sein en cas d'EPT de 5 ans était de 1.24. Ce qui signifie que trois femmes supplémentaires développeront un cancer du sein entre l'âge de 50 et 55 ans (le risque de base relatif est de 1.3% dans cette catégorie d'âge, cf. Tableau 1). Cela signifie que 13 femmes de 50 ans sur 1000 présenteront dans les 5 ans un diagnostic de cancer du sein. Si l'on prend maintenant comme base les risques relatifs de la présente étude (THM combiné continu, RR 1.6 (IC95% 1.52-1.69, 1^{re} – 4^{ème} année), alors le diagnostic de cancer du sein sera posé chez sept femmes supplémentaires dans les 4 premières années - soit un peu plus que dans l'étude randomisée WHI.

NEWSLETTER 10/2019

Âge [années]	Risque 5 ans				Risque 10 ans		Risque 20 ans
	50-54	55-59	60-64	65-69	50-59	55-64	50-69
Toutes les femmes	1.40 %	1.40 %	1.71 %	2.09 %			
Femmes sans TMH	1.33 %	1.33 %	1.63 %	1.99 %	2.7 %	3.0 %	6.3 %

Tableau 1 : Risque de cancer du sein dépendant de l'âge.

Voyons maintenant la manière dont ces différences de risques relatifs peuvent s'expliquer :

3. QUELLES ONT ÉTÉ LES ÉTUDES INCLUSES DANS CETTE MÉTA-ANALYSE ?

Les critères d'inclusion ont été les suivants : toutes les études épidémiologiques sur le thème du THM et du cancer du sein post-ménopausique identifiées depuis 1992 (début du *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*) ET qui fournissaient des données notamment sur la durée d'utilisation du THM, le temps écoulé depuis la dernière utilisation, le dernier (!) type de THM utilisé et l'IMC. À partir de 2001, le critère d'inclusion suivant a été ajouté : chaque étude devait inclure au moins 1'000 cas incidents de cancer du sein invasif. Au 1^{er} janvier 2018, 58 études (24 prospectives et 34 rétrospectives) remplissaient ces critères et ont été incluses dans la méta-analyse. Mais comme aucune étude randomisée contrôlée (RCT) ne remplissait le critère des 1'000 cas de cancer du sein, la méta-analyse n'a inclus aucune des RCT emblématiques (PEPI, ERA, WEST, ESPRIT, DOPS, WHI, WISDOM, HERS). Il est intéressant de relever que parmi les RCT mentionnées, seul le bras de l'étude WHI traité par THM combiné présentait un risque de cancer du sein significativement augmenté après 5.5 ans d'utilisation.

Dans la méta-analyse publiée, une étude était considérée comme « prospective » quand les données sur le THM notamment avaient été collectées avant le diagnostic de cancer du sein. Inversement, une étude était considérée comme « rétrospective » quand les données sur le THM avaient été collectées seulement après le diagnostic de cancer du sein. Ce qui signifie que dans ce qui est appelé ici études « rétrospectives », les femmes atteintes d'un cancer du sein étaient interrogées sur leur THM seulement après le diagnostic établi ! Cette approche ne correspond pas aux définitions habituelles de « prospectif » et « rétrospectif ». Une étude prospective sert à tester une hypothèse concernant l'efficacité ou l'effet d'un traitement. Dans une étude de ce type, une fois l'hypothèse posée, les données sont collectées pour tester spécifiquement cette hypothèse. Dans une étude rétrospective en revanche, une fois l'hypothèse posée il est possible d'extraire des données d'analyse dans une banque de données déjà existante. Par conséquent, nous devons en conclure que dans la méta-analyse en question, plusieurs des études considérées comme prospectives étaient en réalité des études rétrospectives et que les études déclarées comme rétrospectives étaient susceptibles de présenter des biais de mémoire, puisque les informations données n'avaient pas toujours été objectivées. L'étude prospective qui a de loin fourni le plus grand nombre de cas et de témoins à la méta-analyse est la fameuse étude One Million Women Study, dont la mauvaise réputation provient de ses faiblesses méthodologiques (43'022 cas et 169'041 contrôles). On notera par ailleurs qu'une étude prospective de cohorte, l'étude française E3N, n'a pas été prise en compte. Elle s'est vue substituée par l'étude EPIC qui comporte des faiblesses méthodologiques (l'étude E3N fait partie d'EPIC, mais E3N collecte les données de ses participantes sur une base régulière, ce qui n'est pas le cas d'EPIC).



4. QUELLE A ÉTÉ L'APPROCHE CHOISIE POUR LE CALCUL DU RISQUE ?

En tout, l'analyse a inclus 143'887 femmes post-ménopausées atteintes de cancer du sein invasif (« cas ») et 424'972 femmes sans cancer du sein (« témoins »). Les 24 études prospectives ont contribué à trois quarts des cas. Seules celles-ci ont été prises en compte dans le calcul du risque relatif (n=108'647 cas et n=382'347 témoins). Elles forment la base d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont été comparées à des témoins choisis au hasard dans la même étude et appariés pour l'âge et la région d'origine. Cette structure d'étude présente un niveau de preuve 2B.

5. QUELLES ÉTAIENT LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES POST-MÉNOPAUSÉES L'ÉTUDE ?

L'année du diagnostic de cancer du sein a été en moyenne 2005 (EI 2000-09) à une moyenne d'âge de 65 ± 7 ans. Parmi les femmes atteintes d'un cancer du sein, 51% avaient suivi un THM à un moment donné. La moyenne d'âge de l'entrée dans la ménopause a été de 50 ± 5 ans, comme aussi celle de l'initiation du THM (50 ± 6 ans). La durée moyenne du THM a été de 10 ± 6 ans chez les utilisatrices actuelles et de 7 ± 6 ans chez les anciennes utilisatrices. Le terme « utilisation actuelle » a été défini comme remontant 5 ans maximum (« last recorded »). La définition de « current » et de « past » THM varie fortement entre les études, si bien que les patientes définies comme utilisatrices actuelles dans une étude auraient été considérées comme des anciennes utilisatrices dans une autre étude.

6. QUELLES ONT ÉTÉ LES TYPES DE THM UTILISÉS ?

L'étude a seulement fait la distinction entre traitement œstroprogestatif (EPT) et monothérapie œstrogénique (ET). Le type d'œstrogène (conjugué équin, estradiol) et la voie d'administration des œstrogènes (orale ou transdermique) n'a pas exercé d'influence significative sur le risque de cancer du sein. Les progestatifs relevés dans les EPT ont été les suivants : MPA, NETA, LNG, NOMAC, MP, DYD et promégestone. Les progestatifs de loin les plus fréquemment utilisés ont été le MPA et le NETA, ce qui reflète la prédominance d'études anciennes et provenant des USA. Seules 39 femmes atteintes de cancer du sein avaient utilisé un EPT basé sur de la progestérone micronisée bio-identique et 235 femmes avaient reçu un traitement purement progestatif (MPA, NETA). Comme le traitement progestatif seul est peu utilisé de nos jours pour traiter les symptômes de la ménopause, on peut supposer que l'indication de l'hormonothérapie était différente ou que la dose de progestatif était significativement plus élevée que les doses utilisées actuellement.

CONCLUSION

Cette méta-analyse montre un risque durablement plus élevé de cancer du sein sous THM, en particulier en cas de traitement EPT combiné continu. Seules des études épidémiologiques présentant un risque élevé de biais ont été incluses. Aucune étude randomisée à l'exception d'une seule (WHI-EPT) n'a relevé une augmentation du risque de cancer du sein sous THM. Dans la présente étude, de nombreuses études anciennes ont été incluses avec des types d'hormones et à des doses qui ne sont plus utilisées à l'heure actuelle (biais). Par ailleurs, le dépistage par mammographie n'était pas encore utilisé de façon systématique à l'époque, si bien qu'on peut envisager que les femmes sous THM recourraient davantage aux mammographies que les femmes ne suivant pas de THM (biais). Si l'on pose un regard global sur toutes les études, y compris les études randomisées et l'E3N qui n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse, on peut conclure que le THM combiné augmente le risque de cancer du sein en fonction de sa durée (on le savait déjà). Si l'on s'appuie sur les études de meilleure qualité, on constate alors que le risque de cancer du sein augmente à partir de 5 à 6 ans d'utilisation. Dans la pratique courante, ces informations sont déjà communiquées depuis longtemps aux patients dans le cadre des consultations pour THM.

ÉDITEUR

Société suisse de ménopause
Présidentin: Prof. Dr. Petra Stute

RÉDACTION

Prof. Dr. Petra Stute
médecin adjoint gynécologie et

ADMINISTRATION

c/o Softconsult, Anne Becker
Tél: +49 (0) 64 20 - 93 444