

LE MÉDICAMENT DU MOIS

ANGELIQ® : nouvelle hormonothérapie de la ménopause comportant des propriétés antialdostérone et antiandrogéniques

U. GASPARD (1), F. VAN DEN BRÛLE (2)

RÉSUMÉ : Suite aux études épidémiologiques randomisées américaines (HERS, WHI), les autorités réglementaires ont estimé que l'hormonothérapie postménopausique à la dose minimale efficace devait être réservée en 1ère ligne au traitement du syndrome ménopausique pendant un temps limité au problème et, en 2ème ligne à la prévention de l'ostéoporose, si d'autres thérapeutiques non hormonales ne pouvaient être utilisées. L'observation d'un accroissement discret du risque cardiovasculaire et du risque de cancer mammaire a été évoquée pour justifier cette attitude assez stricte. Nous rapportons ici les résultats obtenus lors de l'utilisation d'une combinaison continue nouvelle (Angeliq®), associant une "demi-dose" oestrogénique (oestradiol 1mg/j) dont on attend moins de répercussions prothrombotiques qu'avec 2mg/j, avec un nouveau progestatif (drospirénone 2mg/j). Ce dernier présente une sécurité endométriale élevée ainsi que des propriétés antialdostéroniques originales, diminuant les effets secondaires liés à la rétention hydrique, et présentant un effet cardioprotecteur potentiel, ainsi que des propriétés antiandrogéniques, importantes sur le plan métabolique et clinique. Angeliq® constitue dès lors une solution thérapeutique nouvelle, apparaissant bien en rapport avec les lignes de conduite réactualisées relatives à l'hormonothérapie substitutive.

PLACE DE L'HORMONOTHÉRAPIE POST-MÉNOPAUSIQUE À LA LUMIÈRE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET DE LA RÉALITÉ CLINIQUE

Le syndrome ménopausique clinique n'est pas une invention des gynécologues : il est fréquemment sévère voire handicapant physiquement et psychologiquement, il perdure hélas souvent bien au delà de 5 ans et le traitement substitutif oestroprogestatif (en cas d'utérus présent) ou oestrogénique seul (en cas d'hystérectomie) est presque parfaitement efficace. Ces points simples, mais que l'on s'étonne de devoir rappeler, sont magistralement et précisément illustrés par une étude danoise portant sur 1.000 femmes récemment ménopausées et recevant un traitement hormonal pendant 5 ans. (1).

Les tenants d'une hormonothérapie qui devait tout faire dès l'âge de 50 ans "*usque ad infinitum*" c'est-à-dire assurer une protection non seulement vis-à-vis des symptômes climatériques mais aussi cardiovasculaire, antifracturaire, cognitive - pratiquement sans risque en contrepartie - ont été rappelés à l'ordre par de grandes études randomisées contrôlées, avec le danger que le mouvement du

ANGELIQ® : NEW HORMONAL THERAPY OF THE MENOPAUSE, WITH ANTIALDOSTERONE AND ANTIANDROGENIC PROPERTIES

SUMMARY : Following american randomised controlled epidemiologic studies (HERS, WHI), regulatory authorities have advised that postmenopausal hormone therapy, using minimal effective dosages, is indicated for the first line treatment of climacteric symptoms during a limited, and problem-related period of time, and for second line prevention of osteoporosis when a non-hormonal treatment cannot be used. Observation of a discrete increase in cardiovascular and breast cancer risk in hormone users currently appears to partly justify this rather strict attitude.

We report here results of studies concerning a new continuous combination regimen (Angeliq®), associating a "half-dose" estrogen (estradiol 1mg/d) with potentially less thrombogenic impact than a standard (2mg) dose, and the new progestin drospirenone (2mg/d). The latter demonstrates a high level of endometrial safety as well as unique antialdosterone properties (reduction of symptoms related to water retention; potential cardioprotective effects) and consistent antiandrogenic properties, useful for both metabolic and clinical issues. Accordingly, Angeliq® constitutes a new therapeutic approach, in good agreement with updated guidelines related to hormone replacement therapy.

KEYWORDS : Menopause - Hormone replacement therapy - Drospirenone - Antialdosterone - Antiandrogen

pendule en sens inverse, celui du pessimisme négativiste, si aisément véhiculé par les autorités réglementaires et la presse grand public, ne soit aussi loin de la vérité que l'optimisme béat. En effet, qu'il s'agisse des études HERS (2) ou des études WHI (3, 4), ces études sont très limitées car elles portent sur des patientes pour leur majorité de plus de 65 ans (c'est-à-dire au moins 15 ans après le début de la ménopause, en dehors du créneau du traitement habituel !) et elles recourent à des doses orales élevées d'oestrogènes conjugués seuls ou accompagnés en combiné continu par de l'acétate de médroxyprogestérone, une combinaison plus utilisée aux USA qu'en Europe. Ces études sont difficiles à extrapoler quant à leurs bénéfices (qui ne prennent pas en compte l'indication première du traitement, à savoir la symptomatologie climatérique et la qualité de vie qui y est liée) ou leurs risques (nettement augmentés par l'âge des femmes étudiées au plan cardiovasculaire).

Il est très probable que le risque vasculaire soit très discrètement accru par les oestrogènes et les oestroprogestatifs en ce qui concerne les thromboembolies veineuses et les accidents vasculaires cérébraux et qu'il n'y ait ni amélioration ni péjoration du risque coronaire (2-4) et qu'en diminuant les doses d'oestrogènes oraux ou

(1) Professeur Ordinaire, (2) Professeur de Clinique, Service de Gynécologie, CHU Liège

transdermiques on puisse très nettement diminuer le risque cardiovasculaire rémanent (5); un progestatif métaboliquement neutre apparaît sur ce plan également souhaitable.

Sur le plan du cancer du sein, presque toutes les études récentes à part notamment le Million Women Study (6) - celle-ci étant largement déformée par des biais méthodologiques et un manque de plausibilité biologique - n'observent que peu ou pas d'accroissement du risque sous oestrogène *seul* même administré pendant 7 ans (4), et montrent un léger excès de risque (dans un contexte pluri-étiologique) pour les combinaisons oestroprogestatives utilisées au long cours (au-delà de 4 à 5 ans en tout cas).

Dans ce contexte, Angeliq[®], un nouvel oestroprogestatif combiné continu qui contient une "demi dose" d'oestradiol et un progestatif original, la drospirénone, métaboliquement neutre et présentant une activité antialdostéronique et antiandrogénique peut - pour ces raisons - trouver sa place dans le traitement substitutif actuel de la femme postménopausique, en accord avec les recommandations de 1^{ère} et de seconde ligne des autorités réglementaires, recommandations que nous évoquerons plus loin.

PROPRIÉTÉS DE LA DROSPIRÉNONE (DRSP); PREMIER PROGESTATIF ANTI-ALDOSTÉRONIQUE ET ANTIANDROGÈNE

La DRSP (6 β , 7 β , 15 β , 16 β -diméthylène-3oxo-17 α pregn-4ène 21,17 carbo-lactone) est un progestatif de synthèse présentant une structure chimique originale, qui l'apparente non pas à la 19nortestostérone ou à la 17 α -hydroxyprogestérone comme la plupart des autres progestatifs mais à la 17 α -spiro lactone proche de la spironolactone (7). Son intérêt consiste non seulement dans sa bonne tolérance et innocuité, mais encore dans son profil pharmacodynamique particulier (tableau I), qui la rapproche très fortement de la progestérone naturelle endogène avec laquelle elle partage le même type de liaison avec le récepteur de la progestérone. Comme la progestérone,

dont elle présente les effets avec plus de puissance (inhibition de l'ovulation atteinte avec 2mg de DRSP par jour, administrée du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle (8)), la DRSP a des propriétés anti-aldostérone et antiandrogéniques, tout en étant dépourvue de toute activité oestrogénique, androgénique, gluco-ou antigluco-corticoïde.

Sa structure est proche de celle de la spironolactone dont on connaît les *effets antialdostéroniques* et qui a récemment montré dans l'étude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) (9) une réduction significative de la mortalité par décompensation cardiaque congestive sévère à la dose de 25mg/j, ce qui correspond environ à 3mg de DRSP. Celle-ci, comme la spironolactone, bloque l'activité aldostéronique au niveau rénal et présente une activité antialdostéronique 7 fois supérieure à celle de la spironolactone. Cette observation est importante, car dans le cycle menstruel normal, les oestrogènes entraînent un accroissement de la synthèse d'angiotensinogène et contribuent à la rétention de Na⁺ et d'eau liée, en activant le système rénine angiotensine aldostérone (RAAS); la rétention hydrique est compensée par la sécrétion physiologique de progestérone en phase lutéale, qui va développer ses effets antiminéralocorticoïdes et donc natriurétiques. Cet effet salutaire n'est cependant pas partagé par les progestatifs synthétiques, à part la DRSP, dont l'activité antiminéralocorticoïde va réduire l'activation du système RAA et donc la rétention du sodium et d'eau, le volume plasmatique, une légère élévation de la pression artérielle, la prise de poids cyclique, la tension mammaire et d'autres symptômes. Ainsi, au cours du cycle normal de la femme, l'administration pendant 6 jours de 2mg/j de DRSP conduit à l'élimination cumulée de 84 mmoles de sodium (8).

L'activité antialdostéronique est d'importance centrale en ce qui concerne le système cardiovasculaire car elle préserve l'homéostasie du K⁺ et s'oppose aux actions inflammatoires et aux processus fibrotiques vasculaires et myocardiques facilités par l'aldostérone, montrant par là l'importance des antagonistes des récepteurs des

TABLEAU I. ACTIVITÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA PROGESTÉRONNE ET DE DIVERS PROGESTATIFS

	Activité progestative	Activité androgénique	Activité antiandrogénique	Activité antialdostérone	Activité glucocorticoïde
Progestérone	+	-	(+)	+	-
Cyprotérone acétate	+	-	+	-	(+)
Diéno-gest	+	-	+	-	-
Lévonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Acétate de médroxyprogestérone	+	(+)	-	-	(+)
Noréthistérone	+	(+)	-	-	-
Trimégestone	+	-	(+)	(+)	-
Drospirénone	+	-	+	+	-

+ activité clinique; (+) activité cliniquement subliminaire; - pas d'activité (données reprises de réf 13)

minéralocorticoïdes pour la protection cardiovasculaire, et ceci peut s'appliquer particulièrement à la femme ménopausée (10).

Les *propriétés antiandrogéniques* de la DRSP ont montré son efficacité dans les tests d'inhibition de l'effet de la testostérone sur la croissance des vésicules séminales et de la prostate chez le rat castré. La DRSP a montré dans diverses études des propriétés antiandrogéniques correspondant, selon le type de test, à une activité de 9 à 3 fois moindre que celle de l'acétate de cyprotérone et est jusqu'à trois fois plus puissante sur ce plan que la spironolactone elle-même. Cette observation est également importante pour la femme ménopausée chez laquelle la grande sensibilité aux androgènes influence négativement la composition corporelle, la topographie du tissu adipeux, les paramètres du métabolisme lipidique, la résistance insulinique, et entraîne un excès fréquent de pilosité, d'alopécie, d'acné et de séborrhée, tous phénomènes auxquels l'activité antiandrogénique de la DRSP pourrait efficacement s'opposer.

Sur le plan pharmacocinétique, l'absorption orale de la DRSP est complète, et le C-max. est déjà atteint après une heure, tandis que la demi-vie terminale est de 35 à 39 heures, permettant l'atteinte d'un steady state aux alentours de 20 ng/ml de plasma en une dizaine de jours lorsque 2mg sont administrés quotidiennement en compagnie d'1 mg d'oestradiol. La DRSP ne se lie pas à la SHBG ou à la transcortine, mais à des protéines plasmatiques non spécifiques. Sa métabolisation génère plus de 20 métabolites non actifs, éliminés par la voie fécale et urinaire. Elle est caractérisée par une bonne tolérance et une faible toxicité permettant des variations amples de la posologie sans problème; le cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la DRSP et la prise de celle-ci n'interfère pas avec la métabolisation de médicaments concomitantes (11).

EFFICACITÉ DE LA COMBINAISON CONTINUE OESTROGESTATIVE ANGELIQ® EN SUBSTITUTION HORMONALE POSTMÉNOPAUSIQUE (12, 13)

Il s'agit d'une combinaison d'oestradiol 1mg + drospirénone 2 mg en administration quotidienne non stop en vue d'un traitement hormonal "sans règles" de la postménopause.

Dans une étude double aveugle, 225 femmes récemment ménopausées ont reçu de manière randomisée soit Angeliq®, soit un placebo pendant 16 semaines. Le nombre et la sévérité des *bouffées de chaleur* s'amenuisent de près de 45% sous placebo, alors que cet effet est observé rapi-

dement (dès la 2^{ème} semaine) et atteint 87,5% dès la 4^{ème} semaine sous Angeliq®, montrant l'efficacité remarquable de cette préparation qui ne contient que 1 mg d'oestradiol. Cette efficacité est comparable à celle des produits contenant 2 mg d'oestradiol. La différence est statistiquement très significative vis à vis du placebo et de plus, sous Angeliq® le taux des épisodes de transpiration est réduit de 63%, le sommeil est amélioré dans 76% des cas à la 4^{ème} semaine de traitement actif tandis que l'incidence des tendances dépressives, de l'anxiété, de la sécheresse vaginale et des symptômes urogénitaux dûs au manque oestrogénique postménopausique sont améliorés, concourant à un accroissement de la *qualité de vie* déjà à 4 semaines de traitement ce qui est en accord avec d'autres observations pour ce type d'association "à demi-dose" (14). De plus, une étude spécifique recourant au Women's health questionnaire (randomisation Angeliq® vs placebo, n=1142) montre une amélioration significative sous oestradiol, encore accrue sous Angeliq® par rapport au placebo.

Alors que la CPMP (autorité européenne des médicaments), soucieuse de limiter l'hormonothérapie substitutive à un laps de temps relativement restreint, dans l'indication du traitement des symptômes ménopausiques, fait passer l'indication de la *prévention de la perte osseuse* en 2^{ème} ligne des indications - et non plus en première - les grandes études randomisées montrent de manière claire l'action thérapeutique et préventive des oestrogènes dans l'ostéoporose postménopausique (3, 4), y compris avec des "demi-doses" oestrogéniques (15). Une étude randomisée entre Angeliq® et placebo (12) montre sur une période de deux ans chez 240 femmes ménopausées, un accroissement significatif de la densité minérale osseuse de 4,0% à la hanche par rapport aux valeurs de base chez les femmes ostéopéniques et 2,8% chez les non ostéopéniques, un accroissement significatif par rapport au placebo; les résultats sont comparables au niveau de la colonne lombaire et du radius ainsi que pour la masse osseuse totale, tandis que les marqueurs du remodelage osseux sont inhibés significativement sous Angeliq® indiquant une diminution du turn-over, avec une diminution plus marquée des marqueurs de résorption que des marqueurs d'ostéoformation, ce qui indique un équilibre positif de la reformation osseuse.

L'association de l'oestradiol avec la drospirénone entraîne par ailleurs des effets cliniques très spécifiques attribuables à un progestatif antiminéralocorticoïde, effets non observés avec d'autres préparations (12). Alors que sous oestradiol seul, les femmes ménopausées montraient un accroissement pondéral d'environ 0,5 kg en un an, sous

Angeliq®, une *perte moyenne de poids* de 1,2 kg ($P < 0,001$) était enregistrée. De plus, on estime que entre 45 et 65 ans, la fréquence d'hypertension enregistrée chez les femmes en péri puis en postménopause passe de 30 à 50% environ, facilitant l'accroissement de la décompensation cardiaque congestive de 2 à 3 fois (16, 17). L'effet anti-minéralocorticoïde d'Angeliq® entraîne non seulement une perte de poids mais encore une *diminution de la pression artérielle systolo-diastolique* d'une population postménopausée lors du 6ème mois d'utilisation, diminution significative par rapport au placebo ou par rapport à une combinaison d'oestrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone. De plus, lorsque l'on stratifie les patientes selon leur pression artérielle, on observe que celles qui présentent une élévation tensionnelle modérée au départ (140 à 160mmHg systolique et 90 à 99 mm diastolique) vont enregistrer une chute significative et plus importante de leur pression artérielle (- 3,6mmHg systolique; - 0,2 mmHg diastolique) tandis que les femmes hypotendues (< 120 mmHg systolique) ne vont pas présenter de chute. De plus, l'homéostasie du K⁺ est respectée, y compris chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée et chez celles recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, ou des bêta-bloquants, sans que l'on observe ni hyper- ni hypo-kaliémie.

Enfin, les effets cliniques antiandrogéniques d'Angeliq® chez la femme ménopausée sont actuellement en cours d'investigation.

EFFETS SECONDAIRES, SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE

L'occurrence de *saignements utérins* sous un oestroprogestatif combiné continu prévu pour, justement, s'accompagner d'absence de saignements constitue un élément d'inquiétude et d'abandon du traitement. Les saignements non prévus sont moindres lorsque la dose oestrogénique est diminuée et lorsque l'activité progestative est marquée (18) ce qui semble bien être le cas avec Angeliq®, car si des *spottings* et saignements apparaissent chez < 30% des femmes en début de traitement, on observe déjà 75% d'aménorrhée à 3 mois et celle-ci atteint 90% à 12 mois, ce qui s'inscrit pratiquement au delà des meilleurs scores constatés jusqu'à présent avec les combinés continus (12). De ce fait, le nombre de jours mensuels de saignement par période de 28 jours est en moyenne de 0,9 jours à un an de traitement. La plupart du temps il s'agissait d'ailleurs de *spottings*. A deux ans de traitement, 95% des femmes n'avaient pratiquement plus de saignement.

La drospirénone exerce un effet progestatif marqué sur *l'endomètre* mûri par l'oestradiol et une dose de DRSP de 4 à 6mg/j pendant 10 jours par mois est suffisante pour obtenir une transformation sécrétoire complète de l'endomètre; la dose de transformation est donc de 40-60mg/cycle (de 28 jours). Cette dose est respectée par l'emploi d'Angeliq®, et dans deux études portant sur 1 et 2 ans, conformes aux prescriptions strictes de sécurité de l'Agence Européenne (EMEA) et de la FDA, 520 femmes ménopausées ont reçu en même temps qu'1 mg d'oestradiol 1,2 ou 3 mg de DRSP par jour. Dans 85 à 92% des biopsies (12 et 24 mois), l'endomètre était atrophique/inactif et il n'y eut ni hyperplasie ni adénocarcinome endométrial, tandis que l'épaisseur endométriale mesurée séquentiellement dans un sous-groupe de l'étude restait < à 5 mm (12, 13).

Sur le plan de *l'impact métabolique* (12), l'effet se résume essentiellement à celui d'1 mg d'oestradiol, avec une optimisation du profil lipidique (↑ chol Total, ↑ chol LDL; ↓ rapport chol HDL/chol LDL, peu de variations du chol HDL et des triglycérides); il n'y a pas d'effet négatif sur la tolérance glucidique et la résistance insulinaire ni de variation rapportée concernant les variables de l'hémostase. Ce dernier point est cependant contestable car plusieurs études relatives à l'impact d'1mg d'oestradiol seul montrent cependant un discret effet procoagulant (5) susceptible d'accroître quelque peu le risque thromboembolique veineux (effet dose-dépendant, moindre qu'avec la dose orale standard de 2 mg d'oestradiol/j). La revue des "data on file" ne rapporte pas d'accident cardiovasculaire dans l'ensemble des études conduites sous Angeliq®.

Sur 1.532 femmes ménopausées suivies en phase III pendant 1 à 2 années sous Angeliq®, vs 226 femmes sous oestrogène seul et 118 sous placebo, respectivement 22%, 34% et 14% ont arrêté l'étude, dont 14% sous Angeliq® pour *effets secondaires* : 3,9% pour saignements vaginaux; 2,1% pour tension mammaire et 0,7% pour céphalées, notamment. Lors de la comparaison avec l'oestradiol seul, les symptômes associés à la rétention hydrique oestrogéno-dépendante (mastalgie, pesanteur pelvienne et oedèmes périphériques) étaient réduits sous Angeliq®. Les "data on file" ne rapportent pas d'observation de *cancer du sein* pendant les études de phase III sous E2 + DRSP reprises ci-dessus et, sur le plan toxicologique les études de carcinogénicité, tératogénicité, et mutagénicité sont restées négatives sous drospirénone (12).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le haut niveau d'*observance* rapporté ci-dessus est le reflet direct de la bonne tolérance et du niveau bas d'effets secondaires observés sous Angeliq®, une préparation combinée continue ne contenant qu'une "demi-dose" d'oestradiol oral (1mg/j) et un progestatif puissant (Drospirone 2mg/j) ayant des propriétés uniques et originales de type antiminéralocorticoïde et antiandrogénique. Cette préparation est parfaitement efficace sur les symptômes vasomoteurs, l'atrophie urogénitale et les paramètres généraux de la qualité de vie liés au syndrome ménopausique. Ce traitement combiné continu assure également une excellente prévention de la perte osseuse. Il est prévu pour être sans règles, (près de 90% d'absence de saignement à 12 mois !), et du fait de son progestatif original antagoniste du récepteur de l'aldostérone, il entraîne une diminution discrète du poids corporel, de la pression artérielle, surtout si celle-ci est modérément accrue, sans perturbation de l'homéostasie du K⁺, et enfin il réduit les symptômes rétentionnels désagréables liés à l'administration de l'oestrogène. Un effet possible de protection cardiovasculaire du fait de l'action antialdostéronique de la DRSP n'est pas à exclure, et pourrait s'avérer un élément très positif dans l'avenir. La sécurité endométriale et la neutralité métabolique sont des éléments additionnels et positifs concernant Angeliq® dont il est possible que l'effet antiandrogène puisse également constituer un facteur positif sur le plan du confort et de la satisfaction, augmentant encore une compliance qui apparaît élevé à l'issue des études cliniques de phase III.

Par rapport aux lignes de conduites recommandées sur la base des études randomisées contrôlées actuellement à notre disposition, la combinaison continue Angeliq® apparaît apte à répondre à l'indication première du traitement substitutif, à savoir un traitement efficace du syndrome ménopausique, ainsi qu'à l'indication de seconde ligne qui concerne la prévention de l'ostéoporose, avec un profil de sécurité optimal selon les connaissances actuelles grâce à son contenu modéré en oestradiol et son progestatif antiminéralocorticoïde et antiandrogénique, la drospirone.

RÉFÉRENCES

1. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, et al.— Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure - a randomised controlled study. *Maturitas*, 2003, **46**, 123-132.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al.— Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA*, 2002, **288**, 49-57.
3. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators.— Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results of the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 321-33.
4. "NIH asks participants in Women's Health Initiative estrogen-alone study to stop study pills, begin follow-up phase". Communication of NHLBI (USA) March 2, 2004.
5. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al.— Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**, 1671-1676.
6. Million Women Study Collaborators.— Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet*, 2003, **362**, 419-427.
7. Elger W, Beier S, Pollow K, et al.— Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*, 2003, **68**, 891-905.
8. Oelkers W.— Drospirenone - a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contr Reprod Health Care*, 2000, **5** (suppl 3), 17-24.
9. RALES investigators.— The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 709-717.
10. Williams GH.— Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists. *Climacteric*, 2003, **6** (suppl.3), 29-35.
11. Krattenmacher R.— Drospirenone : pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*, 2000, **62**, 29-38.
12. Data on file, Angeliq®, Schering AG, Berlin, 2003.
13. Rübiger A.— Drospirenone : a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric*, 2003, **6** (suppl 3), 49-54.
14. Lobo RA, Whitehead MI.— Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable ? *Climacteric*, 2001, **4**, 110-119.
15. Lees B, Stevenson JC.— The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone. *Osteoporosis Int*, 2001, **12**, 251-258.
16. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al.— The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, 1996, **276**, 1557-1562.
17. American Heart Association.— *2002 Heart and Stroke statistical update*. Dallas, Texas : American Heart Association, 2001.
18. Van de Weijer PHM, Barentsen R, de Vries MH.— Relationship of estradiol levels to breakthrough bleeding during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 1999, **93**, 551-557.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman B 35, 4000 Liège 1.
E-mail : U.Gaspard@chu.ulg.ac.be