

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN GYNÉCOLOGIE : approches fonctionnelles

U. GASPARD (1), M. DUBOIS (2)

RÉSUMÉ : Sur une période d'environ 10 ans, la notion d'évidence-based medicine couplée au progrès des techniques et des médicaments a entraîné des changements profonds dans la prise en charge et le traitement de nos patientes. Dans le domaine hormonal, des contraceptions nouvelles moins dosées et accompagnées de bénéfices noncontraceptifs accrus se sont développées tandis que, pour la ménopause, les traitements, moins dosés avec de nouvelles voies d'administration, privilégient un meilleur équilibre bénéfice/risque. Près de 500.000 cycles de procréation médicalement assistée sont réalisés chaque année dans le monde, optimisant ainsi la fertilité du couple, avec moins de grossesses multiples, une adaptation des stimulations grâce à de nouveaux produits gonadotropes et dérivés de la LHRH, des progrès dans la cryopréservation du tissu ovarien, etc...

MOTS-CLÉS : Ménopause - Hormonothérapie - Contraception - Procréation médicalement assistée - Fertilité

Therapeutic progress in gynecology :
functional approaches

SUMMARY : Over the last ten years, progress in evidence-based medicine coupled with technological breakthroughs and introduction of new drugs have deeply changed the management of our patients. In the field of hormone therapy, lower dosages of estrogens and new progestins have increased tolerance and non-contraceptive benefits of oral contraceptives, while lower-doses, new progestins, new routes of administration have optimized the benefit/risk balance for the treatment of menopause. About 500,000 cycles of IVF are performed worldwide each year, optimizing male and female fertility, with less multiple pregnancies, and use of new recombinant gonadotropin, LHRH agonists/antagonists, new ovarian tissue cryopreservation techniques, etc...

KEYWORDS : Menopause - Hormone replacement therapy - Contraception - Artificial insemination - Fertility

MÉNOPAUSE ET CONTRACEPTION

(U. Gaspard)

MÉNOPAUSE : LA RÉHABILITATION DU TRAITEMENT HORMONAL

La Womens'Health Initiative (WHI), une grande étude américaine randomisée et contrôlée, établissait en 2002 que le traitement oestroprogestatif des femmes postménopausées accroissait le risque cardio-vasculaire et mammaire, et, en 2004, que le traitement oestrogénique seul, chez les femmes hystérectomisées accroissait, beaucoup plus modestement cependant, le risque vasculaire sans augmenter le risque mammaire. Dans les deux cas, le risque d'ostéoporose fracturaire était significativement réduit. Le corollaire de ces observations était que le traitement hormonal de la ménopause devait être réservé aux femmes présentant un inconfort symptomatique majeur, et ceci pendant le temps le plus court, un message alarmiste retransmis sans nuances, et souvent de manière erronée, par la presse scientifique autant que les médias populaires. Le résultat direct en fut une chute de 30-60%, voire plus, de l'utilisation du traitement de la ménopause dans les pays développés,

avec le corollaire de l'angoisse et de la culpabilité pour les anciennes utilisatrices ainsi que de l'inconfort, et de la frustration pour les femmes récemment ménopausées et ne pouvant recourir à une substitution : c'était la crise.

Cinq années d'exégèse et d'études complémentaires, y compris par les protagonistes eux-mêmes des études WHI, font bien ressortir ce qui suit : les études WHI s'adressaient à des femmes âgées, dans les 2/3 des cas de 60 à 80 ans, en recourant à l'administration d'oestrogènes conjugués équins par voie orale à la dose importante de 0,625 mg/j, en association avec un progestatif androgénique et corticoïde (2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, AMP). Il s'agit là d'une population inhabituelle (nos traitements sont administrés dans 90% des cas entre 48 et 60 ans) et d'un traitement hormonal assez puissant, très peu utilisé notamment en France et en Belgique, où nous recourons plus volontiers aux stéroïdes naturels oestradiol et progestérone. Ainsi, l'âge des femmes étudiées (et donc leurs risques inhérents) et la nature du traitement ne correspondaient pas à nos bonnes pratiques cliniques et les risques ressortant de ces études ne peuvent pas s'appliquer directement aux femmes ménopausées que nous traitons !

Quelles sont les nouvelles données à prendre en compte ?

- Ce sont surtout les femmes ménopausées récentes (environ entre 50 et 60 ans) qu'il y a lieu de traiter pour leurs symptômes ménopausiques et la plupart du temps environ 5 ans seront

(1) Professeur Ordinaire, Chef de Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman et Notre-Dame des Bruyères, Liège.

(2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Centre de Procréation Médicalement Assistée, Département Gynécologie-Obstétrique ULg, Liège.

suffisants (allongement possible, en pesant les risques et les bénéfices avec la patiente). La réanalyse des données de WHI par les investigateurs eux-mêmes (1) montre que chez ces femmes de moins de 60 ans, les oestroprogestatifs et les oestrogènes seuls n'entraînent pas de risque coronaire accru. Une certaine protection, au contraire, semble apparaître chez les femmes récemment ménopausées (théorie de la «fenêtre d'opportunité oestrogénique»). Il existe cependant, avec ces traitements oraux de type WHI, la persistance d'un excès du risque thromboembolique veineux (risque doublé vis-à-vis du placebo) et du risque d'accident vasculaire cérébral thrombotique (risque multiplié par 1,3).

- La nature du traitement et sa voie d'administration apparaissent capitales : les oestrogènes oraux à très faible dose ($\leq 0,5$ mg d'oestradiol/jour) et les oestrogènes transdermiques (gels et patches) (2) n'augmentent pas le risque thrombotique veineux. Les progestatifs de synthèse classiques, et certainement l'AMP, peuvent accroître le risque cardio-vasculaire. Associés aux oestrogènes, ils augmentent le risque de cancer du sein. Il faut cependant insister sur le fait que WHI montre bien que l'accroissement du risque de cancer du sein ne s'observe qu'après au moins 5 ans d'utilisation de l'oestroprogestatif et qu'en valeur absolue, il est de 0,08% par an, vis-à-vis du placebo, une valeur heureusement extrêmement faible, comparable aux effets de la consommation d'alcool ou de l'absence d'activité physique. De plus, une grande étude observationnelle française (E3N) (3), encore en cours, indique l'absence d'accroissement du risque mammaire chez les utilisatrices d'oestrogène associé à la progestérone naturelle.

- A côté de ces précautions qui privilégient en termes de sécurité les oestrogènes à faible dose, surtout en transdermique, et la progestérone naturelle (et peut-être la dydrogestérone, ou Duphaston[®], qui en est très proche), des produits plus spécifiques sont intéressants. La tibolone (Livial[®]) est efficace sur le syndrome vasomoteur, la prévention de la perte osseuse et la chute de libido; elle est sûre pour l'endomètre et n'entraîne pas d'augmentation de la densité mammaire. Le risque vasculaire cérébral augmente sous tibolone dans la soixantaine, et il est préférable dès lors de la réserver à la femme ménopausée plus jeune. La drospirénone est un progestatif antiminéralocorticoïde et antiandrogénique bien toléré, et, associée avec l'oestradiol (Angeliq[®]), elle exerce, en plus de son action substitutive, un effet discrètement antirétentionnel et antihypertenseur, très appréciable.

On voit donc que la bonne pratique clinique qui consiste à traiter la femme ménopausée selon ses symptômes, en tenant compte des contre-indications vasculaires et mammaires, avec des doses faibles d'oestrogènes et de progestatifs éprouvés, c'est-à-dire un traitement individualisé tenant compte des bénéfices et des risques, est une pratique validée et réhabilitant un traitement réfléchi de la ménopause (4).

CONTRACEPTION HORMONALE : LES NOUVELLES FORMES ET LA PRISE CONTINUE

En ce qui concerne les oestroprogestatifs oraux, la reconnaissance que le risque thromboembolique veineux est d'autant moindre que la dose d'éthinylestradiol (EE) est faible, a entraîné l'utilisation de plus en plus fréquente de pilules ne contenant que 20 microgrammes d'éthinylestradiol, voire même 15 μ g (Mirelle[®]). Dans ce dernier cas, la crainte d'une inhibition gonadotrope insuffisante pendant les classiques 7 jours d'arrêt a justifié le passage de 21 à 24 pilules, limitant l'intervalle sans hormone à 4 jours.

De nombreuses études contradictoires semblent montrer, *in fine*, que les pilules combinées contenant des progestatifs de 3^{ème} génération (désogestrel/gestodène) s'accompagneraient d'une incidence discrètement plus élevée de thrombophlébites que les pilules de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel. Peut-être l'activité moins androgénique/antioestrogénique de la 3^{ème} génération est-elle en cause : ceci est toujours en cours de débat (5). L'apparition de progestatifs nouveaux, non dérivés de la 19NOR testostérone tels que la drospirénone, l'acétate de chlormadinone et, plus anciennement, l'acétate de cyprotérone, molécules qui sont des 17 acétoxyprogestérones à action antiandrogénique, n'a pu, jusqu'à présent, être classée en termes de risque veineux vis-à-vis de la 2^{ème} génération. Pour le clinicien, compte tenu du devoir préliminaire qu'il a de débusquer le risque thromboembolique de sa patiente AVANT de lui prescrire un oestroprogestatif, ces différences potentielles discrètes ne sont guère cliniquement significatives. Les nouveaux contraceptifs oraux gardent l'efficacité contraceptive de leurs prédécesseurs, mais y ajoutent des spécificités propres, très utiles au clinicien (6) :

- Yasmin[®] (EE 30 μ g + drospirénone 3 mg), bien tolérée, est indiquée en cas de rétention hydrique et prise de poids sous pilule, dans le syndrome prémenstruel, et dans l'acné et la séborrhée. Il en est de même avec Yasminelle[®]

(idem en 20 µg) qui vient d'arriver sur le marché.

- Evra® est un patch transdermique délivrant 20 µg d'EE + 150 µg de norelgestromin pendant 7 jours (3 patches = 1 cycle). Il exerce dans l'organisme des effets comparables au produit oral correspondant, à savoir Cilest® (35 µg EE + 250 µg norgestimate), légèrement oestrogénodominant. Evra® est évidemment utile pour éviter les problèmes gastro-intestinaux. Son efficacité contraceptive tout à fait correcte est cependant diminuée chez les femmes pesant 90 kg et plus, et ce patch ne devrait pas être administré à ces dernières.

- Mirena® est un stérilet libérant 20 µg de lévonorgestrel *in situ* pendant 5 ans. Il est plus efficace que la stérilisation tubaire mais, par contre, cette contraception est parfaitement réversible lors du retrait du stérilet. Il constitue le traitement médical le plus efficace des ménorrhagies bénignes et peut rester en place à la ménopause, comme source progestative protégeant l'endomètre lors du traitement oestrogénique substitutif.

- Nuvaring® est un anneau vaginal souple libérant 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel. Cet anneau peut «s'oublier» en place pendant 3 semaines, et être remplacé après une semaine de retrait. Le contrôle du cycle est excellent. Il évite également les problèmes digestifs liés à la pilule. Il est parfaitement bien toléré et efficace.

Une nouvelle tendance se fait jour dans l'utilisation de la contraception orale : il s'agit de l'administration continue qui, non seulement, facilite l'observance (ne plus arrêter – et donc ne plus oublier de recommencer à temps !), mais encore la sécurité contraceptive en évitant la semaine d'arrêt. Cette dernière, qui correspond à une chute hormonale drastique, est fréquemment accompagnée de céphalées, d'un syndrome prémenstruel, de dysménorrhée, d'un saignement excessif. La continuation de la pilule, de l'anneau vaginal ou du patch pendant plusieurs mois est susceptible de nettement améliorer cette symptomatologie désagréable péri-menstruelle. Une pilule faiblement dosée va être mise sur le marché probablement en 2008, pour administration spécifique en continu (Anya® EE 20 µg + lévonorgestrel 90 µg) (7).

Il faut rappeler enfin l'essor important qu'a pris la contraception d'urgence (anciennement «pilule du lendemain») en tant que contraception de rattrapage, si utilisée dans les 72 heures qui suivent un rapport non protégé (Norlevo®, Postinor®). Dans notre pays, elle peut être obtenue sans ordonnance, justement parce qu'il y a

urgence et que le contenu progestatif seul (sans œstrogène) n'entraîne pas de risque «pilule» particulier.

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE (PMA)

(M. Dubois)

On estime à plus de 500.000 le nombre de cycles de PMA réalisés à travers le monde chaque année. En Belgique, environ 2 % des naissances enregistrées annuellement sont le résultat de tels traitements. Progressivement, en effet, la PMA a vu ses indications s'élargir à de multiples facettes de l'infertilité féminine (ovulatoire, tubaire, endométriose,...), mais aussi aux diverses causes d'infertilité masculine que l'on retrouve, à l'état isolé ou associé, dans plus de 60 % des cas à l'origine de l'infertilité du couple (8).

Alors qu'il y a encore 15 ans, la PMA ne pouvait s'appliquer efficacement qu'à des éjaculats contenant au moins un million de spermatozoïdes, aujourd'hui les techniques de microinjection d'un seul spermatozoïde au sein même du cytoplasme de l'ovocyte (ICSI : «IntraCytoplasmic Sperm Injection») ont totalement bouleversé le pronostic de patients, hier considérés comme stériles. L'ICSI, née de la recherche belge (9), permet l'obtention d'embryons au départ de quelques spermatozoïdes retrouvés au sein de l'éjaculat, mais aussi parfois prélevés directement par ponction du canal déférent ou de l'épididyme (MESA : «Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration») ou par ponction testiculaire (TESE : «Testicular Sperm Extraction»).

Au plan clinique toujours, l'un des acquis les plus importants de ces dernières années a été, sans conteste, la prise de conscience puis la maîtrise d'une des complications les plus lourdes de la procréation médicalement assistée, à savoir la survenue de grossesses multiples lors du remplacement *in utero* de plusieurs embryons. Les grossesses gémellaires ou de haut rang sont, en effet, associées à de nombreuses complications: prématurité (dans plus de 50 % des cas pour les grossesses gémellaires et dans 98 % pour les grossesses triples), retard de croissance, mortalité néonatale, séquelles neuromotrices, complications gravidiques (facteurs de risque x 2,4) et obstétricales (accouchement par césarienne dans 55 % des cas de grossesses gémellaires), mortalité maternelle... Toutes ces complications, outre les drames humains qu'elles occasionnent, ont aussi un coût socio-économique considérable. Progressivement, une réduction du nombre d'embryons transférés a été observée dans la plupart des pays européens.

TABLEAU I : LOI DU 16 JUIN 2003, RELATIVE AU NOMBRE MAXIMUM D'EMBRYONS POUVANT ÊTRE TRANSFÉRÉS

Réglementation belge pour la PMA depuis le 1er juillet 2003 (Moniteur 16 juin 2003)	
A. Embryons frais	
<u>Moins de 36 ans :</u>	
1 ^{er} cycle	1 seul embryon (quelle que soit sa qualité)
2 ^{ème} cycle	1 seul embryon si grade A 2 embryons si grade B ou C
3 ^{ème} - 6 ^{ème} cycle	2 embryons maximum
<u>36 à < de 40 ans</u>	
1 ^{er} et 2 ^{ème} cycles	2 embryons maximum
3 ^{ème} - 6 ^{ème} cycle	3 embryons maximum
<u>40 à < 43 ans</u>	
1 ^{er} - 6 ^{ème} cycle	pas de limite au nombre d'embryons transférés

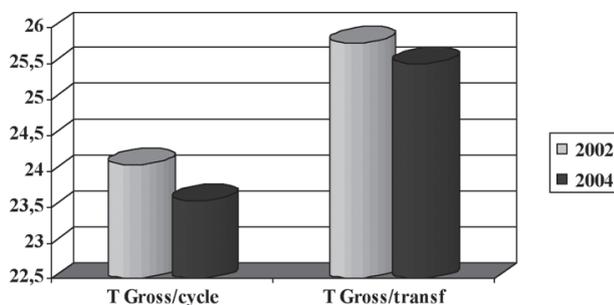


Figure 1 : Taux de grossesses par cycle et par transfert avant et après l'A.R. du 1/07/03

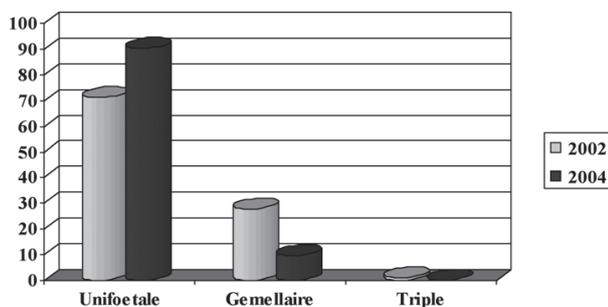


Figure 2 : Evolution du taux de grossesses unifoetales et multiples en fonction de l'application de l'A.R. du 1/07/03

En Belgique, depuis juillet 2003, la prise en charge financière des frais de laboratoire de PMA par le Ministère de la Santé publique est subordonnée à la limitation du nombre d'embryon(s) transféré(s) (Tableau I). Cette disposition légale, qui prend en compte à la fois l'âge des patientes et le rang de leur tentative, est à l'origine d'une remarquable diminution du taux de grossesses gémeillaires ou triples sans que les résultats en termes de grossesses unifoetales soient significativement diminués (Fig. 1 et 2). Cette loi offre,

en outre, à tous, la possibilité de bénéficier de traitements dont le coût (aux environs de 3.500 € par tentative, hors couverture sociale) constituait pour les plus défavorisés un obstacle rédhibitoire. Outre cette loi, le cadre juridique de la PMA s'est étoffé au cours de ces dernières années de plusieurs lois fixant, d'une part, les modalités de fonctionnement des centres A et B (A.R. février 1999) et, d'autre part, le cadre légal de leur pratique tant sur le plan de la recherche sur l'embryon (A.R. mai 2003) que de la pratique clinique quotidienne (A.R. mars 2007).

LES VOIES DE RECHERCHE...

A côté de ces acquis cliniques, la recherche en PMA a pris aujourd'hui un essor considérable dans des domaines très différents.

Au plan thérapeutique, les gonadotrophines recombinantes (FSH, LH, hCG), produites par génie génétique, font partie, depuis plusieurs années déjà, de l'arsenal pharmacologique de la PMA. De nouvelles molécules sont en cours de développement qui permettront de simplifier les traitements d'induction de l'ovulation, soit par des posologies hebdomadaires plutôt que quotidiennes (FSH-CTP), soit par administration orale (FSh β -FC).

De très nombreux programmes de recherches sont focalisés sur la compréhension des mécanismes de régulation de la croissance folliculaire *in vivo*. La transposition *in vitro* de ces séquences pourrait modifier considérablement les traitements de PMA dans le futur en permettant d'obtenir des ovocytes fécondables au départ de biopsies ovariennes cryopréservées. Déjà possibles chez la souris, les diverses étapes de la folliculogénèse n'ont pu être encore reproduites dans l'espèce humaine. A ce jour, seule l'ultime étape qui consiste à obtenir une maturation *in vitro* des ovocytes prélevés au sein de follicules antraux de 5 à 8 mm de diamètre, en l'absence de toute stimulation ovarienne, est applicable en clinique. Quelque 300 naissances, dont une dizaine dans notre service, ont été rapportées dans la littérature après maturation *in vitro* (10).

La cryopréservation de tissu ovarien offre néanmoins, dès à présent, de grands espoirs aux jeunes patientes devant subir une chimio- et /ou radiothérapie intensive au terme desquelles leur fertilité ultérieure risque d'être définitivement compromise. La transplantation orthotopique (au niveau de la fossette ovarienne) ou hétérotopique (dans le tissu sous-cutané du bras, par ex.) de fragments ovariens prélevés avant le traitement oncologique et cryopréservés a permis d'obtenir une reprise de la folliculogénèse in

vitro ainsi que la réapparition de cycles spontanés chez ces patientes en ménopause précoce iatrogène. En 2004, c'est une équipe belge qui a rapporté la première grossesse spontanée menée à terme suite à cette procédure (11).

La compréhension des mécanismes d'implantation de l'embryon au sein de l'endomètre maternel constitue un champ de recherches tout aussi passionnant. Plus de la moitié des échecs en PMA sont, en effet, liés à un défaut de réceptivité de l'endomètre, à un trouble de la tolérance immunitaire vis-à-vis de cette allogreffe que représente l'embryon ou à un trouble du dialogue paracrine à l'interface embryo-maternel. Ces mécanismes sont également primordiaux pour affiner notre connaissance de l'étiopathogénie des fausses couches itératives, du retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de la pré-éclampsie. C'est dans cette perspective que la Commission Européenne cofinance le programme EMBIC (EMBryo Implantation Control) réseau d'excellence regroupant 18 institutions (dont l'ULg pour la Belgique) au sein de 9 pays européens.

Enfin, la recherche sur l'embryon, autorisée en Belgique au cours des 14 premiers jours du développement, a ouvert la voie, dès à présent, à des applications cliniques : amélioration des milieux de culture par une meilleure connaissance du métabolisme embryonnaire, diagnostic préimplantatoire (DPI) permettant d'identifier les embryons porteurs d'anomalies chromosomiques (trisomie 21) ou géniques (mucoviscidose, dystrophie musculaire, hémophilie,...). L'obtention de cellules souches par différenciation *in vitro* de cellules prélevées au 5^{ème} jour de développement de l'embryon (stade blastocyste) a soulevé de nombreux espoirs, mais aussi bien des controverses dans l'approche thérapeutique de certaines affections neurologiques (maladie de Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaques,...) ou cardiaques (infarctus du myocarde). De nombreux progrès restent cependant à faire avant de pouvoir utiliser les cellules souches en thérapeutique humaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al.— Postmenopausal hormone-therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007, **297**, 1465-1477.
2. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.— Hormone therapy and thromboembolism in postmenopausal women. *Circulation*, 2007, **115**, 840-845.
3. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F.— Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results fro the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, DOI 10.1007/s10549-007-9523-x
4. Recommandations proposées par un groupe d'experts (Belgian Menopause Society) concernant l'hormonothérapie après la ménopause. *Gunaïkeia*, 2007, **12**, 21-23.
5. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S.— Oral contraceptives and venous thromboembolism : a five-year national case control study. *Contraception*, 2002, **65**, 87-196.
6. Buicu C, Gaspard U, van den Brûle F.— Nouveaux types de contraception hormonale. *Concours Médical*, 2001, **123**, 2215-2219.
7. Gaspard U, van den Brûle F.— La contraception oestroprogestative continue : enfin sans les règles. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 23-26.
8. Report of the College of Physicians for Assised reproduction therapy, 2004. <http://www.belrap.be>
9. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al.— Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an ovocyte. *Lancet*, 1992, **340**, 17-18.
10. Cha K, Chung H, Lee D. et al.— Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 2005, **83**, 1461-1465.
11. Donnez J, Dolmans M, Demylle D. et al.— Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 2004, **364**, 1405-1410.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.