

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2002
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

La préménopause et les progestatifs

C. PÉLISSIER-LANGBORT*
(Paris)

La période préménopausique est souvent une période d'instabilité hormonale favorisant l'éclosion de toute une pathologie gynécologique bénigne : hyperplasie endométriale, polypes, peut-être fibromes, mastopathies bénignes.

Le traitement progestatif, **lutéomimétique** mais surtout **antigonadotrope**, permet de « gommer » la plupart des troubles et d'assurer en même temps alors une contraception dans cette période de vie.

Bien équilibrée et bien traitée, avec des molécules n'entraînant pas de prise pondérale, la femme passera cette période difficile le plus souvent sans encombre. La ménopause se confirmant, elle sera beaucoup plus disposée à poursuivre un traitement hormonal substitutif équilibré, peu dosé et compatible avec les craintes suscitées par les dernières études américaines.

Les progestatifs sont très fréquemment utilisés, en France surtout, comme « **la thérapeutique médicale** » de la période préménopausique.

La préménopause et la périménopause sont des périodes d'instabilité hormonale liées au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Se succèdent alors des cycles quasi

* 72 rue d'Auteuil – 75016 PARIS

normaux, d'autres où existe une anovulation totale, avec aluténie, ou une insuffisance lutéale majeure, d'autres encore où l'hyperœstrogénie considérable peut atteindre 1000 pg/ml d'œstradiol 17 β endogène. Et les dosages hormonaux, souvent réclamés par les femmes, ne donnent qu'un instantané du jour, sans préjuger de l'activité hormonale des jours suivants ou précédents, ni des autres cycles.

La maturation folliculaire normale s'altère, la diminution de la sensibilité ovarienne aux stimulines hypophysaires et l'augmentation du taux de LH-RH sont par ailleurs responsables d'une élévation progressive du taux des gonadostimulines, tout spécialement de FSH, et ce malgré des taux de 17 β -œstradiol normaux. La LH s'élève secondairement, l'inhibine diminue, le taux de LH-RH s'élève car les œstrogènes et l'inhibine la freinaient jusque-là.

Cette instabilité hormonale, intensément ressentie par certaines femmes, entraîne des troubles de l'humeur, une augmentation de la perméabilité capillaire (mastodynie), une augmentation de l'activité mitotique des tissus mammaires et utérins.

C'est la période où les cycles sont irréguliers, les règles plus longues, plus abondantes, le syndrome prémenstruel plus marqué.

C'est la période où l'endomètre, répondant mal à ce déséquilibre hormonal répété et différent à chaque cycle, a des irrégularités sécrétoires, alternant des zones d'atrophie et d'hypertrophie.

C'est la période où, l'endomètre desquamant mal, se constituent plus facilement hypertrophie endométriale, voire polypes ou myomes.

C'est la période où les kystes du sein, hormono-dépendants, grossissent, où les dilatations galactophoriques s'accroissent.

POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES : COMMENT TRAITER ?

Après un examen général et gynécologique complet, il est logique de prévoir un traitement **lutéomimétique** administrant la progestérone et les progestatifs pour compenser l'insuffisance lutéale : Utrogestan[®], Duphaston[®], par voie orale ou vaginale. Mais ce traitement ainsi administré, s'il compense l'insuffisance

de sécrétion de la progestérone, n'a aucune action ni sur l'hyperœstrogénie induite par une stimulation trop importante de l'ovaire, ni sur la formation de kystes fonctionnels, fréquents à cette période.

Aussi est-il plus logique de prescrire, lorsque les troubles sont intenses, des progestatifs antigonadotropes qui, prescrits de façon discontinue par voie orale ou parentérale, permettent pendant les 10-12 jours d'arrêt une activité œstrogénique suffisante le plus souvent pour permettre la survenue d'une hémorragie de privation et l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien défaillant.

Leur action antigonadotrope, associée à leur effet antioestrogène, explique que les récepteurs des œstrogènes soient saturés, que l'endomètre desquame régulièrement et que la majorité des troubles disparaissent.

QUELS PROGESTATIFS CHOISIR ?

Dérivés de la 17OH-progestérone

- Acétate de cyprotérone 50 mg : Androcur®
1 comprimé 20 jours sur 30, puis 1/2 avec un œstrogène naturel si cela est possible.
- Acétate de chlormadinone : Lutéran® 5 et 10
10 mg du 8^e au 26^e jour du cycle.

Dérivés norprégnanes

- Acétate de nomegestrol : Lutényl®
1 comprimé du 1^{er} au 26^e jour du cycle.
 - Promégestone : Suggestone 500®
1 comprimé voire 2 (endométriase) du 8^e au 26^e jour du cycle.
 - Médrogestone : Colprone 5® qui serait semblable.
- Ces molécules, disponibles en France et non dans toute l'Europe, n'ont **aucune incidence métabolique** ou tensionnelle, à l'inverse des progestatifs norstéroïdes, et permettent de traiter cette période d'abord et ensuite d'éviter ou de limiter

certaines pathologies bénignes : adénomyose, endométriose, hyperplasie de l'endomètre, mastodynie.

LES PROGESTATIFS À NE PAS UTILISER DANS CETTE INDICATION

– Les progestatifs norstéroïdes, dérivés androgéniques : noréthistérone et son acétate : Norluten[®], Primolutnor[®], lynestrérol (Orgamétril[®]), diacétate de noréthynodiol : Lutométradiol[®], qui entraînent des troubles métaboliques, pondéraux et tensionnels non négligeables en cette période de la vie.

– Les dérivés de la progestérone, s'ils n'ont aucun retentissement métabolique, pondéral ou tensionnel aux doses usuelles, **ne freinent pas l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.**

LES AUTRES VOIES D'ABORD DES PROGESTATIFS

– La voie vaginale équivaut à la voie orale (en mieux) pour la progestérone naturelle : Utrogestan[®].

– Même s'ils ne sont pas commercialisés en France, des timbres progestatifs ont été essayés avec succès.

– D'autres voies parentérales sont certainement à encourager.

LES MICROPILULES PROGESTATIVES EN CONTINU

Elles n'apportent aucune amélioration dans cette période. Cela s'explique par leur mécanisme d'action : inhibition totale de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien dans 50 % des cas, avec aménorrhée. Dans 40 % des cas, elles ne freinent que partiellement FSH et LH, entraînant hyperœstrogénie et dystrophie ovarienne, ce qui est le contraire de l'effet recherché. Même Cerazette[®], dont l'inhibition est plus régulière, laisse une sécrétion œstrogénique mal maîtrisée à cette époque de la vie.

QUAND AUX DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

Délivrant du lévonorgestrel (Mirena®), s'ils sont utilisés avec succès dans certains cas d'adénomyose ou de méno-métrorragies, le contrôle imparfait du cycle, surtout les premiers mois, la possibilité d'aménorrhée (qui semble à certaines femmes de cette période de vie une ménopause précoce), leurs effets systémiques possibles (acné, séborrhée), ne semblent pas actuellement être une indication systématique en préménopause.

EN CONCLUSION, les possibilités thérapeutiques des progestatifs en pré et péri-ménopause par voie orale et parentérale sont tout à fait adaptées aux troubles physiologiques induits par un axe hypothalamo-hypophysaire défaillant.

Les dispositifs intra-utérins délivrant du lévonorgestrel ont certaines indications intéressantes dans cette période, mais ne peuvent se substituer systématiquement à la voie orale.

Les micropilules, les implants ne sont pas indiqués dans cette période où l'hyperœstrogénie et le déséquilibre hormonal sont bannis.