

Approches biologiques de la fonction sexuelle et de la reproduction humaine

Patricia Steenhaut, MD, PhD

LSEXM2710

Partie 2 – 31 octobre 2025

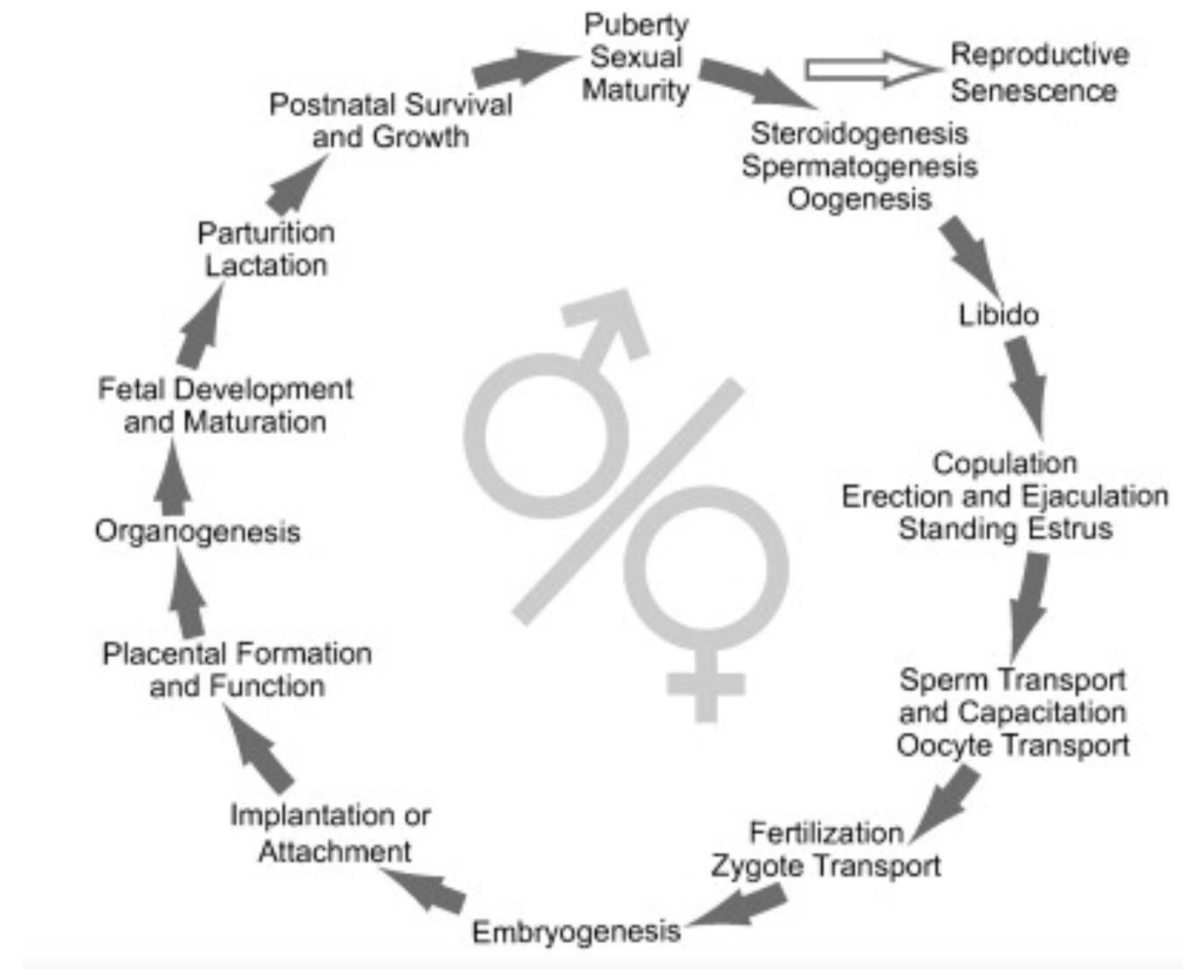


Résumé de la partie 1

Introduction

La reproduction humaine est un processus d'une grande complexité, à la fois biologique, hormonale et anatomique.

Ce cours vise à comprendre les bases de la fonction sexuelle et reproductive féminine : anatomie, cycles hormonaux, ovogenèse, fécondation, développement embryonnaire et premiers mécanismes de la grossesse.



Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux externes

L'appareil génital féminin comprend :

Les grandes lèvres et les petites lèvres, replis cutanés qui protègent les voies génitales.

Le clitoris, organe érectile riche en terminaisons nerveuses, équivalent féminin du pénis.

Le vestibule, qui contient les orifices de l'urètre et du vagin.

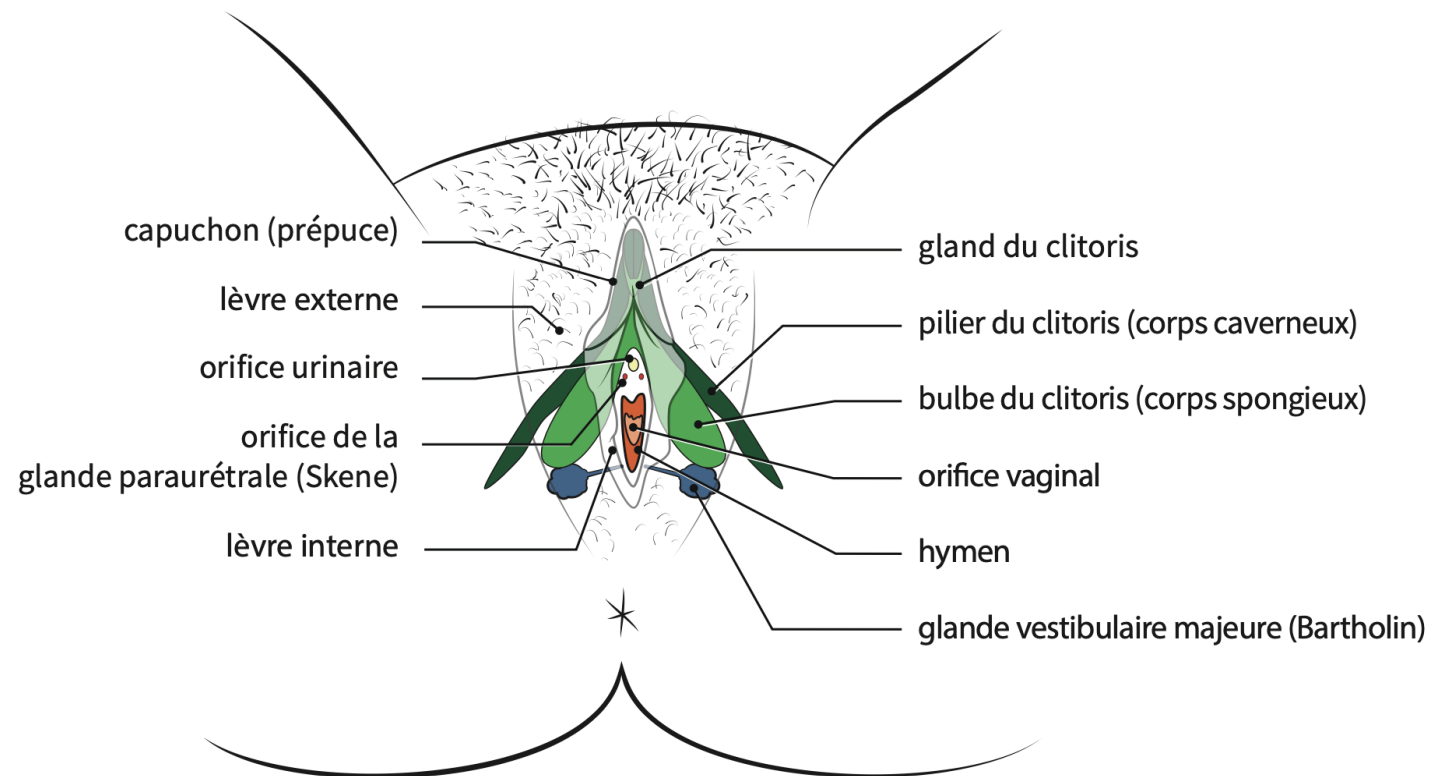
Les glandes de Bartholin (principales) et de Skene (accessoires), qui produisent un mucus lubrifiant lors des stimulations sexuelles.

Ces structures participent à la protection mécanique et à l'excitation sexuelle.

Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux externes



Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux externes

Par leur origine et leur développement embryonnaire, le clitoris et le pénis sont des organes très similaires et ont des structures analogues: ils ont un gland et un prépuce, des piliers composés de corps caverneux érectiles entourés d'une albuginée et un/des corps spongieux tumescents sous forme de bulbe(s). La différence principale est la position de l'urètre.



Reconstruction 3D de l'anatomie du clitoris et des organes adjacents

Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux internes

1. Les ovaires :

Deux glandes de 4 cm, à double fonction :

Ovulatoire : libération mensuelle d'un ovocyte.

Endocrine : sécrétion d'œstrogènes et de progestérone.

Surface irrégulière, marquée par les follicules en croissance ou les corps jaunes.

2. Les trompes de Fallope :

Conduits de 10 à 12 cm reliant les ovaires à l'utérus.

L'ampoule tubaire est le lieu de la fécondation.

L'épithélium cilié favorise la migration de l'ovocyte vers la cavité utérine.

Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux internes

3. L'utérus :

Organe musculaire creux destiné à accueillir l'embryon.

Trois parties : le corps, l'isthme et le col utérin.

L'endomètre, sa muqueuse interne, subit des modifications cycliques.

L'utérus est maintenu par des ligaments (ronds, larges, sacro-utérins).

4. Le vagin :

Conduit musculo-membraneux de 10 cm reliant la vulve à l'utérus.

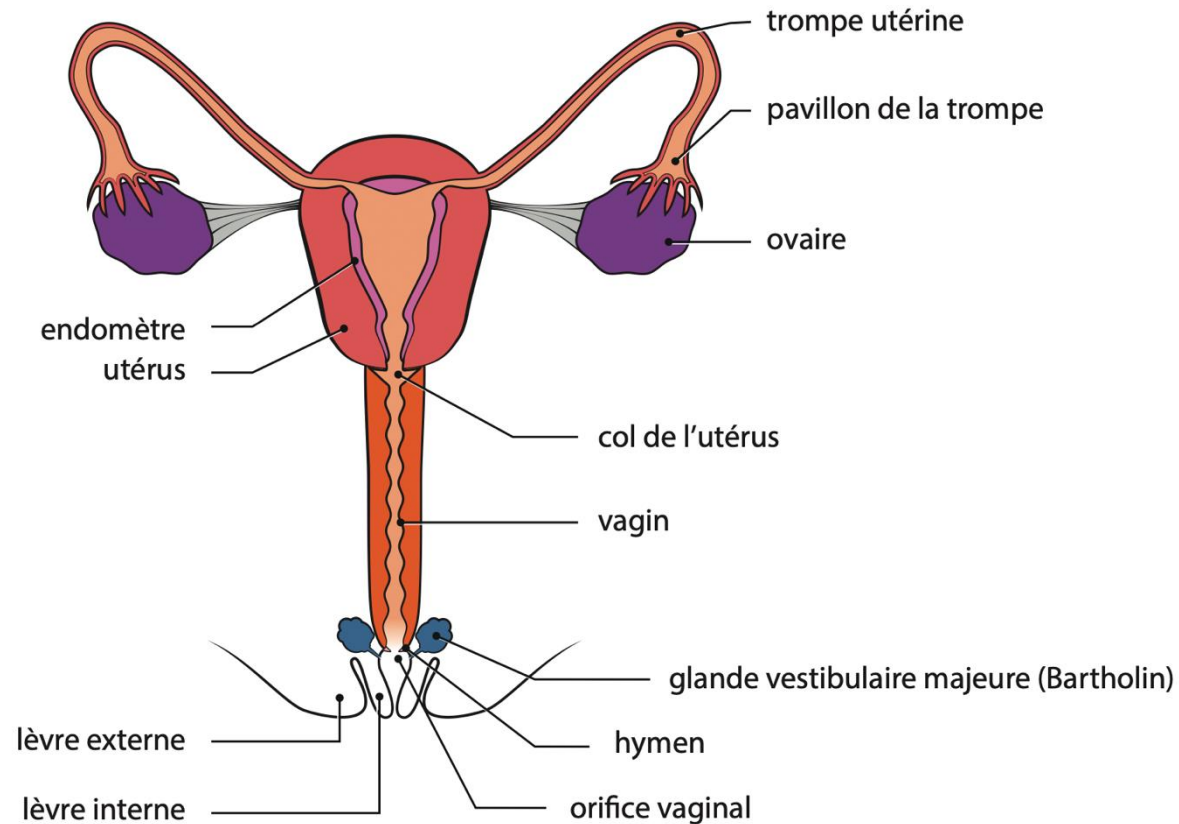
Il reçoit les spermatozoïdes, permet l'écoulement des règles et le passage du fœtus.

Très extensible et riche en récepteurs sensoriels.

Résumé de la partie 1

Anatomie génitale féminine

Organes génitaux internes



Résumé de la partie 1

Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Le fonctionnement de l'appareil génital féminin dépend d'un système de régulation hormonale central :

- **Hypothalamus** : sécrète la GnRH de manière pulsatile.
- **Hypophyse antérieure** : sous l'effet de la GnRH, sécrète :
 - la **FSH** (folliculo-stimulante) → croissance folliculaire,
 - la **LH** (lutéinisante) → déclenchement de l'ovulation.
- **Ovaires** : en retour, sécrètent œstrogènes et progestérone, qui régulent l'hypophyse et l'endomètre.

Cet axe hormonal maintient le cycle ovarien et utérin.

Résumé de la partie 1

Ovogenèse et réserve ovarienne

1. Formation des ovocytes

L'ovogenèse commence in utero : les cellules germinales deviennent des ovocytes primaires dès la vie fœtale.

À la naissance, la femme possède 1 à 2 millions d'ovocytes, bloqués en méiose I.

À la puberté, il n'en reste qu'environ 300 000, et seuls 400 à 500 ovuleront au cours de la vie fertile.

La ménopause marque l'épuisement du stock ovocytaire.

2. Vieillesse ovocytaire

L'ovocyte est une cellule très longue à vivre, sans renouvellement ni réparation active.

Le risque d'anomalies chromosomiques augmente avec l'âge, surtout après 35 ans.

Résumé de la partie 1

HUMAN GENETICS

Allele frequency selection and no age-related increase in human oocyte mitochondrial mutations

Barbara Arbeithuber^{1,2}, Kate Anthony², Bonnie Higgins², Peter Oppelt³, Omar Shebl³, Irene Tiemann-Boege⁴, Francesca Chiaromonte^{5,6,7}, Thomas Ebner³, Kateryna D. Makova^{2,5*}

Mitochondria, cellular powerhouses, harbor DNA [mitochondrial DNA (mtDNA)] inherited from the mothers. mtDNA mutations can cause diseases, yet whether they increase with age in human oocytes remains understudied. Here, using highly accurate duplex sequencing, we detected de novo mutations in single oocytes, blood, and saliva in women 20 to 42 years of age. We found that, with age, mutations increased in blood and saliva but not in oocytes. In oocytes, mutations with high allele frequencies were less prevalent in coding than noncoding regions, whereas mutations with low allele frequencies were more uniformly distributed along the mtDNA, suggesting frequency-dependent purifying selection. Thus, mtDNA in human oocytes is protected against accumulation of mutations with aging and having functional consequences. These findings are particularly timely as humans tend to reproduce later in life.

6 August 2025

Résumé de la partie 1

ADN nucléaire et ADN mitochondrial

1. Localisation

ADN nucléaire : situé dans le noyau de la cellule.

ADN mitochondrial : situé dans les mitochondries, des organites présents dans le cytoplasme et responsables de la production d'énergie.

2. Origine et héritage

ADN nucléaire : hérité des deux parents (moitié du père, moitié de la mère).

ADN mitochondrial : hérité exclusivement de la mère, car les mitochondries du spermatozoïde sont éliminées après la fécondation.

3. Taille et structure

ADN nucléaire :

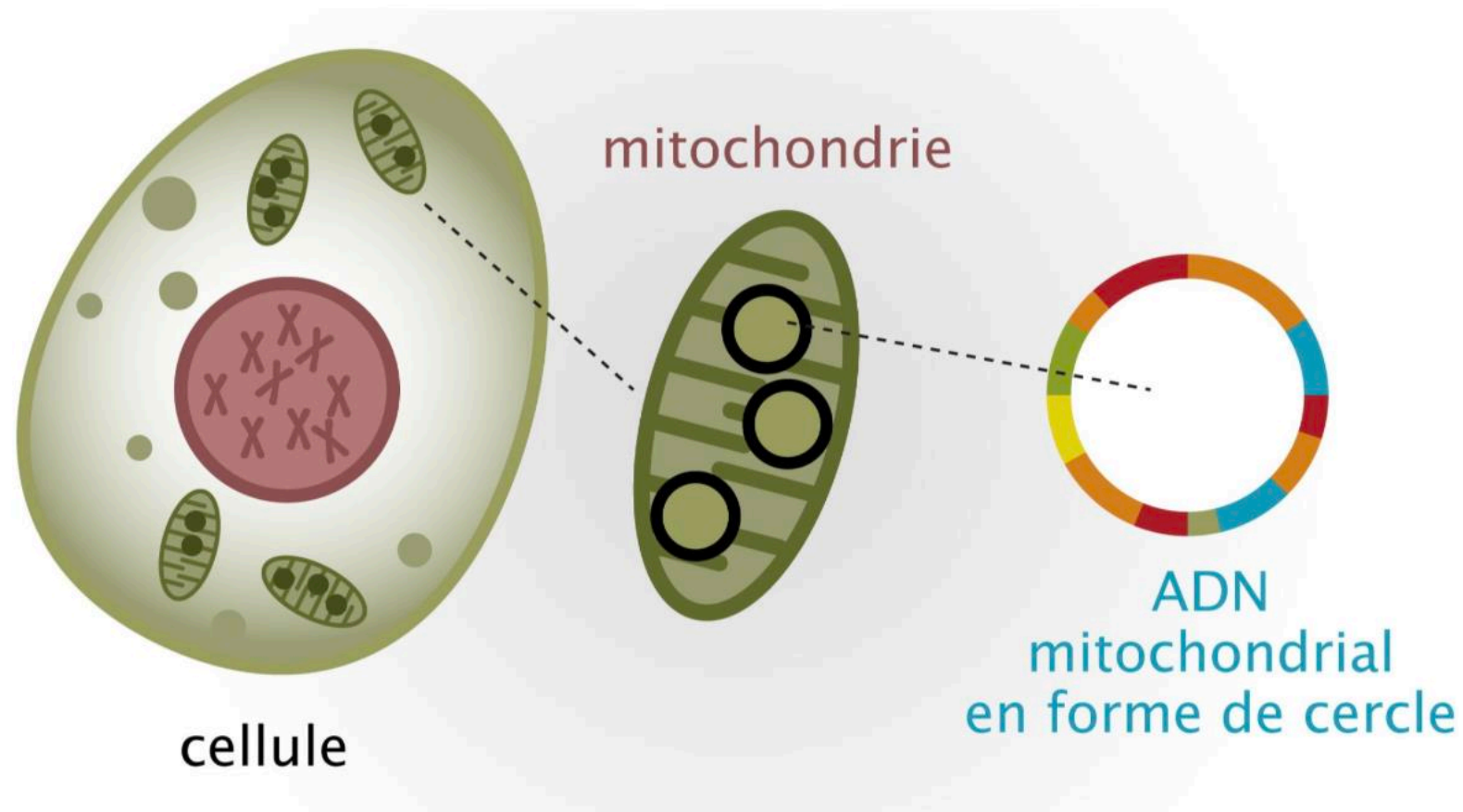
Très grand : environ 3 milliards de paires de bases réparties sur 46 chromosomes.

ADN mitochondrial :

Petit : environ 16 569 paires de bases chez l'humain.

Résumé de la partie 1

ADN nucléaire et ADN mitochondrial



Résumé de la partie 1

4. Gènes codés

ADN nucléaire : code la grande majorité des gènes humains (environ 20 000–25 000).

ADN mitochondrial : code seulement 37 gènes, dont :

13 pour des protéines de la chaîne respiratoire (production d'énergie),

22 ARNt et 2 ARNr nécessaires à la synthèse protéique mitochondriale.

5. Réplication et réparation

ADN nucléaire : bénéficie de mécanismes de réparation sophistiqués, donc il est relativement bien protégé.

ADN mitochondrial : plus exposé au stress oxydatif et aux erreurs de réplication, car situé à proximité du site de production de radicaux libres — d'où un taux de mutation plus élevé.

Résumé de la partie 1

Contexte

Avec l'âge, les ovocytes subissent diverses altérations : anomalies chromosomiques, stress oxydatif, modifications métaboliques... On pouvait donc craindre que l'ADN mitochondrial (ADNmt), crucial pour la production d'énergie dans l'ovocyte et l'embryon précoce, accumule aussi des mutations au fil du temps.

Ces mutations auraient pu compromettre la qualité ovocytaire, la fécondation ou le développement embryonnaire.

Résumé de la partie 1

L'article démontre, grâce à un séquençage ultra-précis, que :

Les mutations de l'ADNmt augmentent avec l'âge dans le sang et la salive, mais pas dans les ovocytes. Autrement dit, les ovocytes semblent protégés contre l'accumulation de mutations mitochondriales liée au vieillissement.

Intérêt pratique pour les femmes de 40 ans

Message rassurant :

Contrairement à d'autres composantes génétiques, l'ADN mitochondrial des ovocytes reste globalement stable avec l'âge. Cela signifie que, du point de vue mitochondrial, les ovocytes de femmes plus âgées ne sont pas nécessairement porteurs de plus d'anomalies énergétiques.

Implication pour la fertilité :

Les difficultés de conception ou l'augmentation du risque d'anomalies embryonnaires après 35–40 ans sont donc davantage liées à d'autres facteurs (comme les anomalies chromosomiques nucléaires) plutôt qu'à une dégradation majeure de l'ADNmt.

Résumé de la partie 1

En résumé, cet article suggère que, même à 40 ans, les ovocytes conservent une intégrité mitochondriale remarquable, ce qui est une bonne nouvelle pour les femmes qui conçoivent plus tardivement.

Le vieillissement ovarien affecte surtout la quantité et la structure chromosomique des ovocytes, pas nécessairement leur ADN mitochondrial.

Résumé de la partie 1

Les mutations de l'ADNmt peuvent être à l'origine de maladies, mais il reste peu étudié de savoir si leur fréquence augmente avec l'âge dans les ovocytes humains.

Dans l'étude en utilisant une méthode de séquençage, des mutations de novo ont été détectées dans des ovocytes isolés, ainsi que dans le sang et la salive de femmes âgées de 20 à 42 ans.

Avec l'âge, le nombre de mutations augmentait dans le sang et la salive, mais pas dans les ovocytes.

Ces résultats sont particulièrement pertinents dans le contexte actuel où les femmes tendent à procréer plus tard dans la vie.

Résumé de la partie 1

Ovogenèse et réserve ovarienne

3. Réserve ovarienne et AMH

L'hormone antimüllérienne (AMH), sécrétée par les cellules de la granulosa, reflète le nombre de follicules antraux.

Son dosage sanguin permet d'évaluer la fertilité féminine :

- Taux normal → fertilité préservée.
- Taux bas → faible réserve ovarienne.
- Taux élevé → possible syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

L'AMH diminue naturellement avec l'âge, surtout après 35 ans.

Résumé de la partie 1

Cycle ovarien

Cycle ovarien ($\approx$ 28 jours)

1. Phase folliculaire (J1–J14)

Sous FSH, plusieurs follicules mûrissent, mais un seul devient dominant.

Sécrétion croissante d'œstrogènes, qui stimulent la prolifération de l'endomètre.

2. Ovulation (J14)

Pic de LH : rupture du follicule et libération de l'ovocyte.

L'ovocyte est fécondable pendant 12 à 24 heures.

3. Phase lutéale (J15–J28)

Formation du corps jaune, sécrétant la progestérone.

Si fécondation : maintien du corps jaune par l'hCG.

Sinon : involution → baisse hormonale → menstruations.

Résumé de la partie 1

Cycle ovarien

Cycle ovarien ($\approx$ 28 jours)

1. Phase folliculaire (J1–J14)

Sous FSH, plusieurs follicules mûrissent, mais un seul devient dominant.

Sécrétion croissante d'œstrogènes, qui stimulent la prolifération de l'endomètre.

2. Ovulation (J14)

Pic de LH : rupture du follicule et libération de l'ovocyte.

L'ovocyte est fécondable pendant 12 à 24 heures.

3. Phase lutéale (J15–J28)

Formation du corps jaune, sécrétant la progestérone.

Si fécondation : maintien du corps jaune par l'hCG.

Sinon : involution → baisse hormonale → menstruations.

Résumé de la partie 1

Cycle utérin

1. Phase menstruelle (J1–J4) : élimination de l'endomètre.
2. Phase proliférative (J5–J14) : régénération sous œstrogènes.
3. Phase sécrétoire (J15–J28) : maturation endométriale sous progestérone.

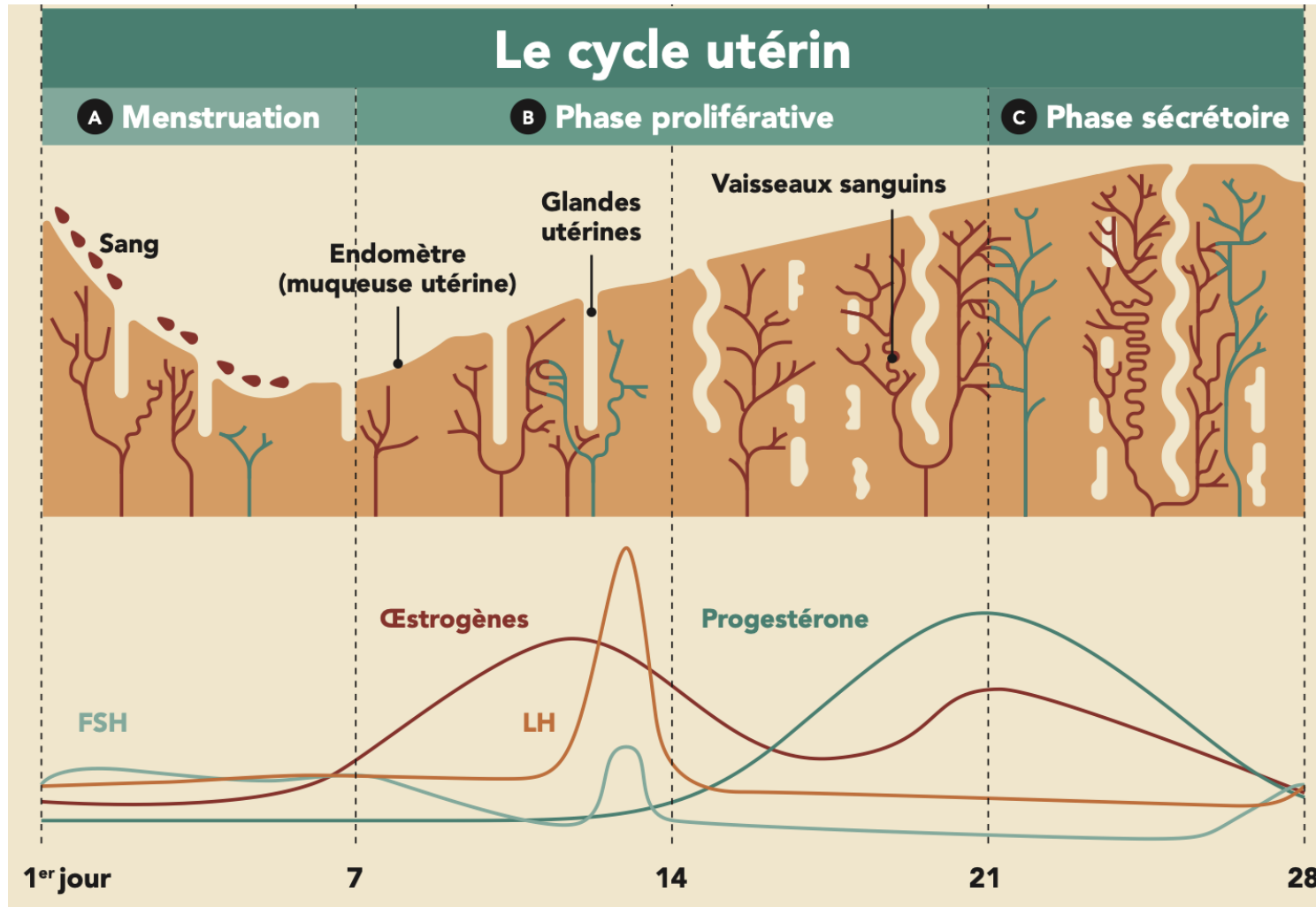
Fenêtre fertile

Environ 6 jours (5 avant + 1 après l'ovulation).

Les spermatozoïdes survivent 3 à 5 jours dans les voies génitales.

Résumé de la partie 1

Cycle utérin



Résumé de la partie 1

Fécondation et débuts de la vie embryonnaire

1. Rencontre des gamètes

La fécondation se produit dans l'ampoule tubaire.

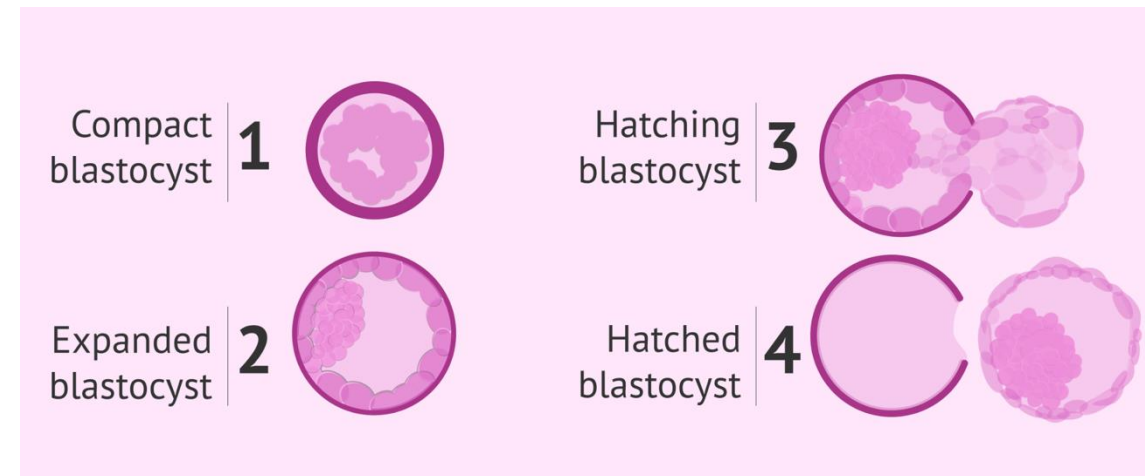
Les spermatozoïdes doivent subir une capacitation pour acquérir leur pouvoir fécondant.

Conditions nécessaires : glaire cervicale fluide, ovulation effective, trompes perméables et sperme normal.

2. Premières étapes embryonnaires

Après la fécondation : zygote → morula → blastocyste.

Le blastocyste s'extrait de sa zone pellucide (hatching) puis s'implante dans l'endomètre vers le 6^e jour.



Résumé de la partie 1

Implantation et début de grossesse

L'implantation est un processus délicat : environ 50 % des conceptions échouent à ce stade.

La fenêtre d'implantation s'étend du 20^e au 24^e jour du cycle.

Elle nécessite une parfaite synchronisation entre le blastocyste et l'endomètre.

La réussite dépend de la réceptivité endométriale et de la qualité embryonnaire.

Résumé de la partie 1

Physiologie de la grossesse

1. Modifications maternelles

L'utérus croît considérablement : de 70 g à plus de 1 kg.

La progestérone maintient la quiescence utérine, tandis que les œstrogènes stimulent sa croissance.

L'endomètre devient le décidua, structure nourricière.

2. Rôle du placenta

Organe d'échanges entre mère et fœtus :

Passage des gaz (O_2 , CO_2), du glucose, des acides aminés et de certains lipides.

Barrière sélective entre les circulations sanguines.

Le placenta produit plusieurs hormones essentielles :

hCG : maintien du corps jaune.

Progestérone et œstrogènes : maintien de la grossesse.

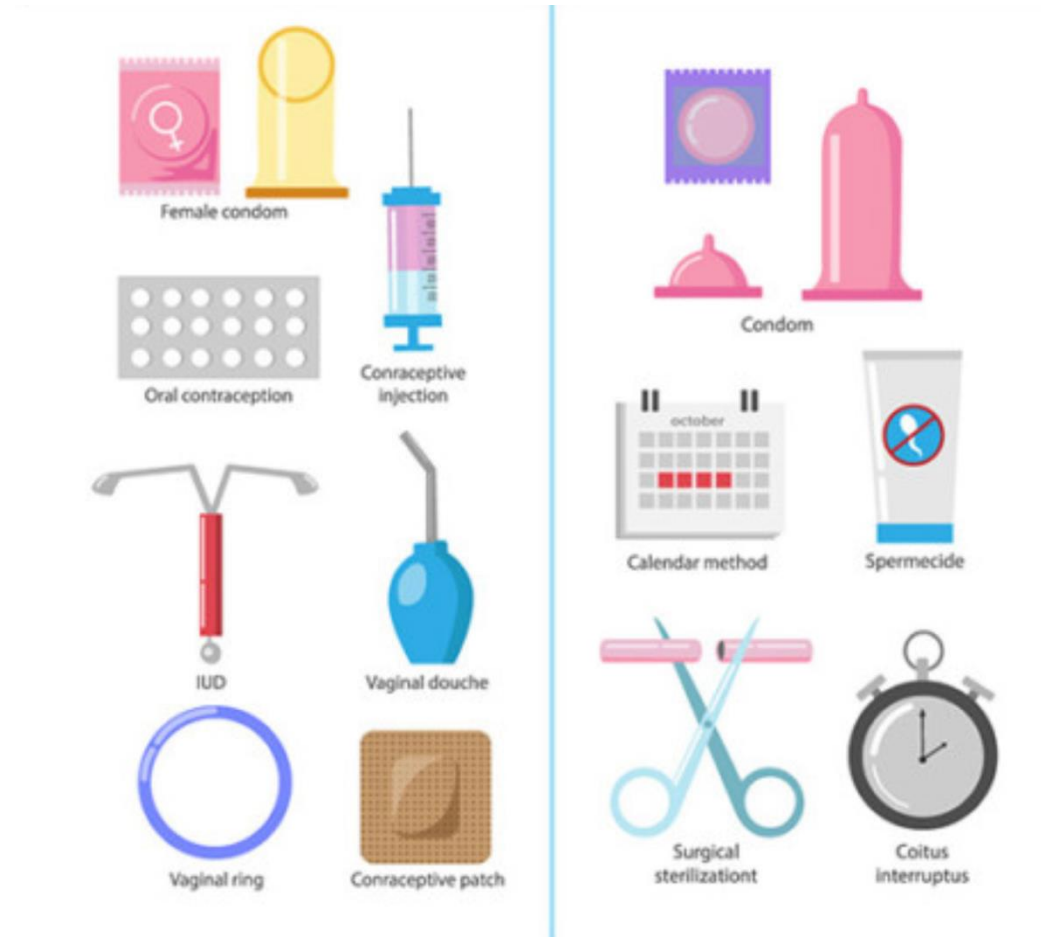
hPL (hormone lactogène placentaire) : croissance fœtale et préparation mammaire.

La contraception

La contraception désigne le fait d'empêcher l'ovulation (le fait d'arrêter la libération d'un ovule par les ovaires) ou le fait d'empêcher la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde (conception) ou l'adhésion de l'ovule fécondé à la muqueuse de l'utérus (nidation).

La contraception

Les moyens de contraception féminine et masculine



La contraception

Les moyens de contraception masculine

Il existe 3 formes de contraception masculine :

- Le retrait (ou coït interrompu) qui consiste à interrompre le rapport sexuel avant l'éjaculation (méthode peu efficace)
- Le préservatif masculin (qui protège également des maladies sexuellement transmissibles MST)
- La vasectomie (intervention chirurgicale qui consiste à ligaturer les canaux déférents et qui est irréversible)

La contraception

Les moyens de contraception féminine

La contraception est utilisée pour éviter une grossesse.

Les méthodes contraceptives peuvent être temporaires (par exemple, pilules contraceptives ou dispositif intra-utérin) ou définitives (pour prévenir définitivement toute grossesse, par exemple, vasectomie ou stérilisation par ligature des trompes).

L'avortement est une interruption volontaire de grossesse (IVG). Il permet d'interrompre une grossesse non désirée, lorsque la contraception échoue ou lorsqu'aucune contraception n'a été utilisée.

En Belgique l'IVG est autorisée jusqu'à 12 semaines de grossesse ou 14 semaines d'aménorrhée.

Un délai de six jours doit s'être écoulé entre la première consultation et le jour de l'intervention.

L'intervention doit avoir lieu dans un centre hospitalier ou extra-hospitalier (centre de planning familial pratiquant l'IVG).

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
- Patchs cutanés et anneaux vaginaux
- Implants contraceptifs
- Injections contraceptives

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

Comment ça fonctionne ?

- Les méthodes de contraception hormonales bloquent la production de FSH et de LH par l'hypophyse et, donc, l'ovulation.
- Elles réduisent également la mobilité des spermatozoïdes (en épaississant les sécrétions de la glaire cervicale).
- Elles maintiennent l'utérus dans un état où l'ovocyte fécondé est incapable de s'implanter.

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative

Les pilules œstro-progestatives sont prises une fois par jour pendant 21 à 24 jours, puis arrêtées pendant 4 à 7 jours (permettant les menstruations/règles) et enfin reprises pour un nouveau cycle. Pour maintenir l'habitude d'une prise journalière, des pilules inactives (placebo) sont généralement prises pendant les jours où les pilules œstro-progestatives ne sont pas prises

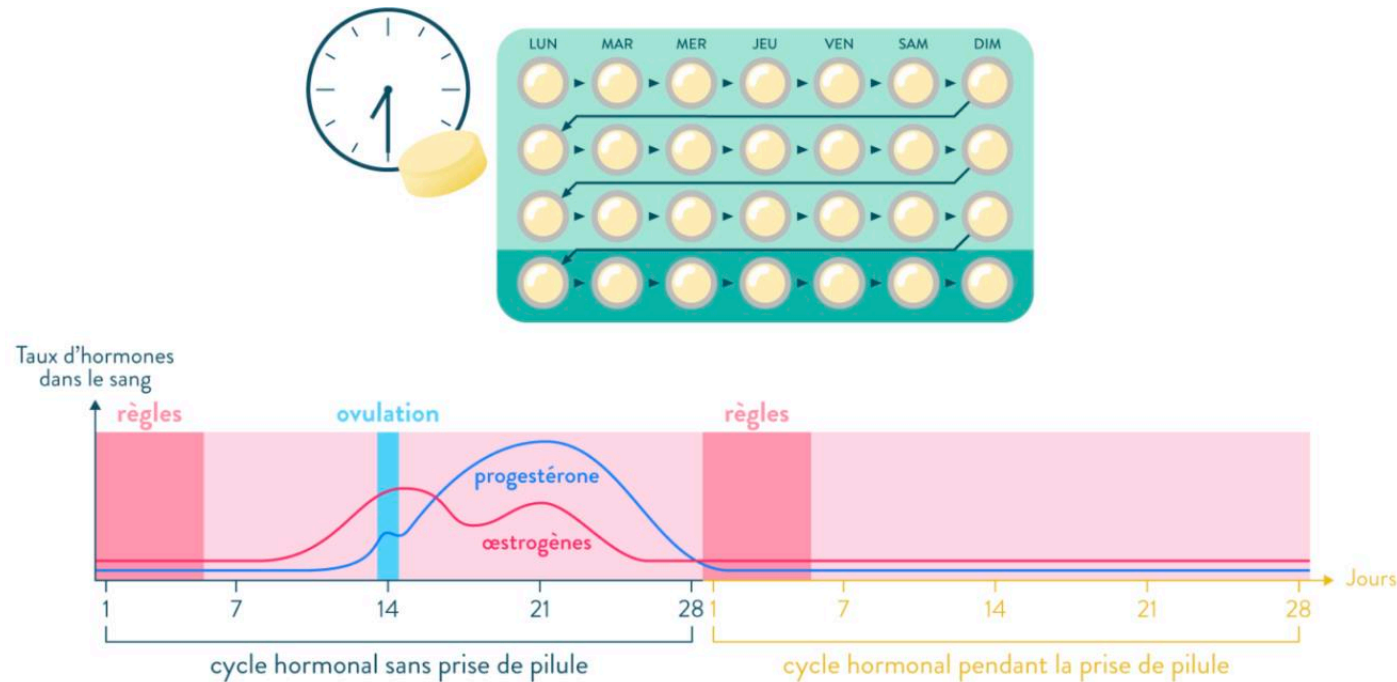


La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative



La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative

Les pilules œstro-progestatives peuvent aussi être prises quotidiennement pendant 12 semaines, puis arrêtées pendant 1 semaine. Ainsi, les règles ne surviennent que 4 fois par an. Elles sont alors prises sous forme de pilules actives tous les jours. Avec ce type de prise, il n'y a pas de saignements programmés (pas de règles), mais des saignements anarchiques (spotting) sont plus probables.

La concentration en oestrogènes (éthinyloestradiol) varie de 20, 30 à 35 microgrammes.

Le progestatif utilisé dépend de la pilule : norgestimate, lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, drospirénone, acétate de chlormadinone, diénogest et acétate de nomégestrol

Certaines pilules ne contiennent plus de l'éthinyloestradiol (EE2) mais de l'estétrol (E4) qualifié d'oestrogène faible

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules

- Pilule œstro-progestatives ou progestative

L'estétrol (E4) est un oestrogène faible, produit par le foie fœtal humain, détecté dès la 9^{ème} semaine de grossesse dans l'urine maternelle.

Conçu par la nature, synthétisé à partir d'une source végétale (soja)

Estrogène Natif ayant une activité Tissulaire Sélective (**NEST**)

- effet neutre sur le foie contrairement aux autres oestrogènes
 - faible impact sur le sein
 - activité oestrogénique importante (effets bénéfiques) sur le vagin, l'endomètre, l'os et le système cardio-vasculaire
 - Pas de métabolisation par les enzymes CYP450
 - Pas d'impact sur l'activité des enzymes CYP450
 - L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuronoconjugaison

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative

Interactions médicamenteuses susceptibles de provoquer un échec de la contraception hormonale

- Les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 augmentent le métabolisme hépatique des contraceptifs hormonaux et diminuent l'efficacité contraceptive.
- L'effet inducteur enzymatique pouvant persister jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement inducteur enzymatique
 - Certains anti-épileptiques : carbamazépine, phénobarbital
 - Antibactériens : rifampicine
 - Millepertuis
 - Ritonavir (médicament anti-VIH)

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative

Interactions liées à une diminution de l'absorption orale des contraceptifs hormonaux

Médicaments provoquant des diarrhées aqueuses sévères et/ou des vomissements

Médicaments susceptibles de provoquer des diarrhées aqueuses sévères : p.ex. les laxatifs.

Médicaments susceptibles de provoquer des vomissements : p.ex. les chimiothérapies, la colchicine, la morphine.

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules
 - Pilule œstro-progestatives ou progestative

Sont des inhibiteurs du CYP1A2 : ce qui augmente la concentration plasmatique de certains médicaments (flécaïnide, ondansétron, warfarine...)

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Contraceptifs oraux ou pilules

- Pilule œstro-progestatives ou progestative

Les oestrogènes agissent en se liant aux récepteurs aux oestrogènes ER α et ER β . Ils modifient l'expression de gènes cibles (effets génomiques)

Tissus cibles classiques (ER α) : Endomètre, glande mammaire, placenta, foie, SNC, système cardiovasculaire, os, stroma ovarien, thèque folliculaire

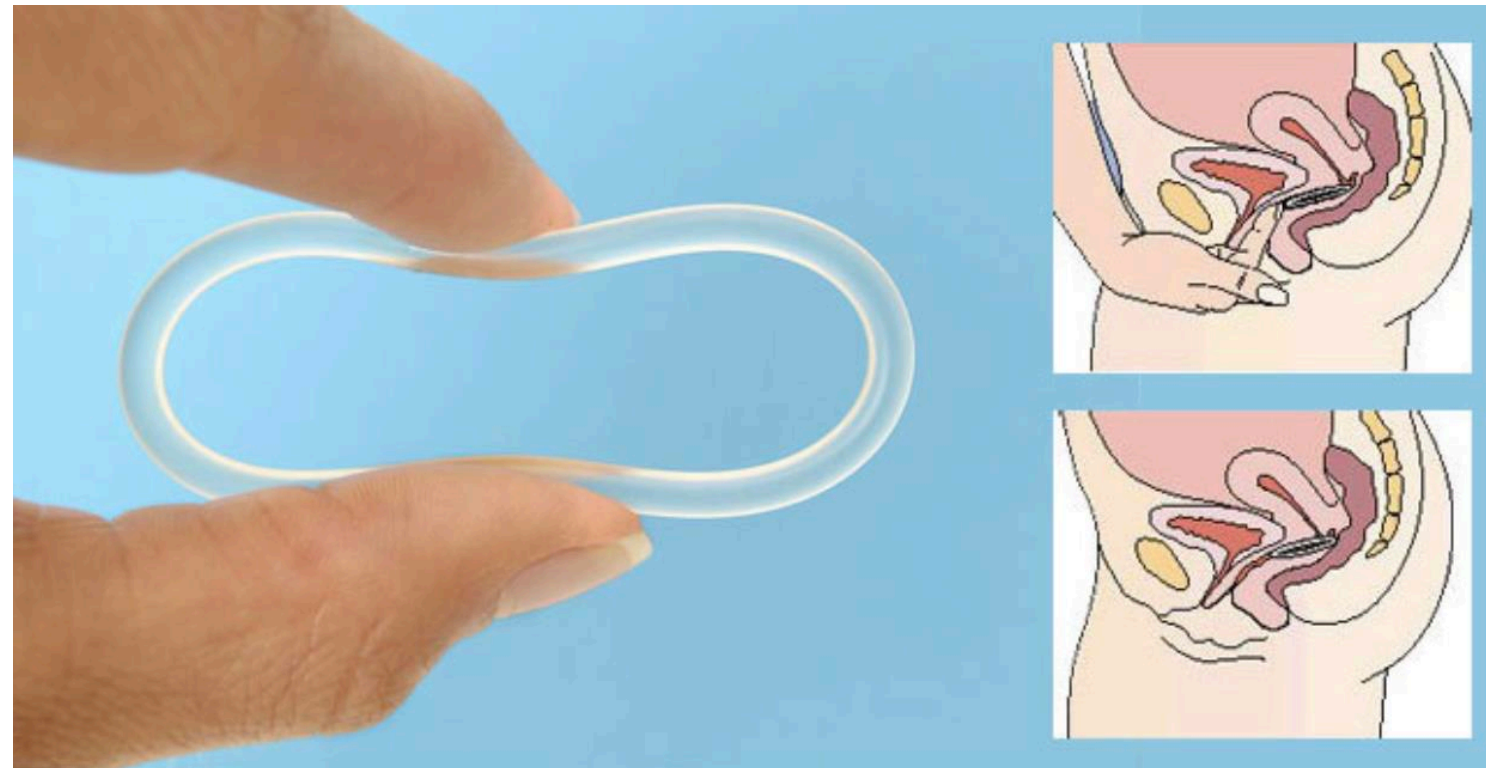
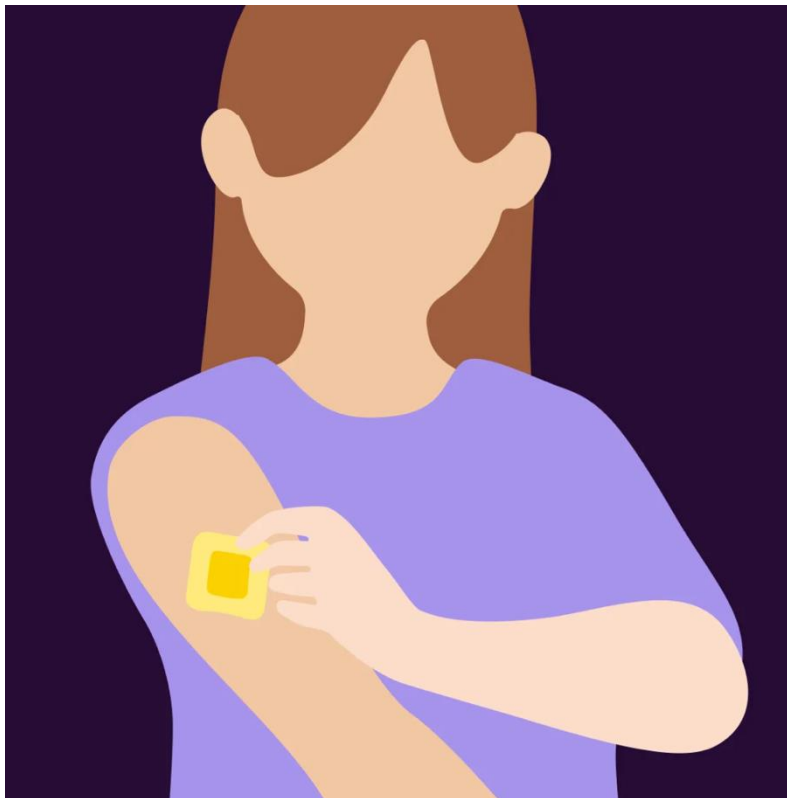
- Tissus cibles non-classiques (ER β) : Système uro-génital, poumon, reins, muqueuse intestinale, granulosa du follicule ovarien

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Patchs cutanés et anneaux vaginaux (oestroprogestatifs transdermiques et vaginaux)

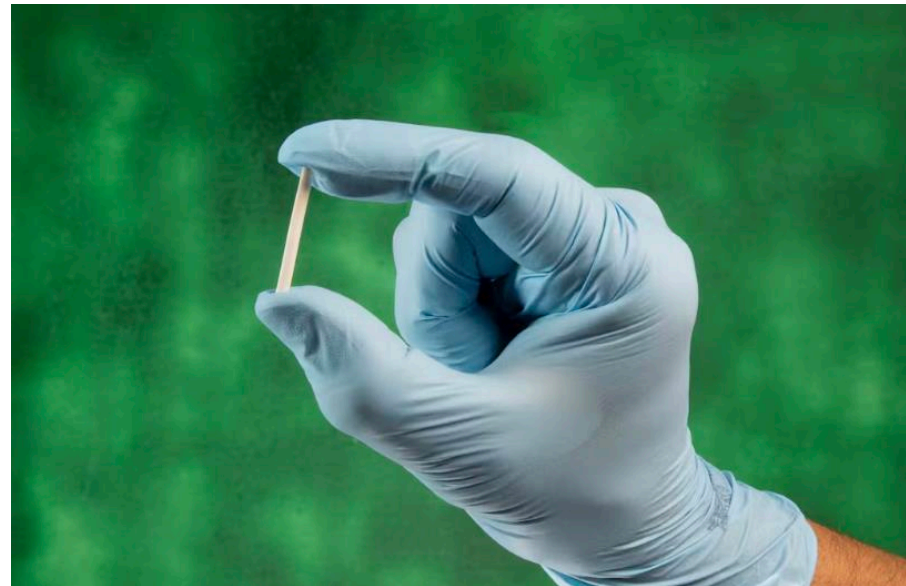
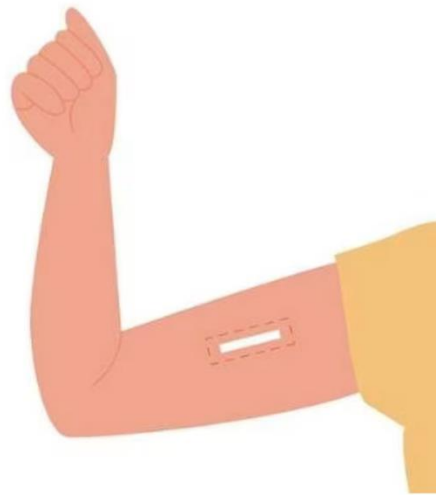


La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Implants contraceptifs
 - Implant à base d'étonogestrel: aménorrhée chez environ 20% des utilisatrices, spotting très fréquent, difficultés lors du retrait de l'implant (risque de lésions)



La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Injections contraceptives
 - Progestatifs intramusculaires ou sous-cutanés à usage contraceptif
 - Acétate de médroxyprogestérone, une injection tous les 3 mois



La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les méthodes de contraception hormonales :

- Effets secondaires et contre-indications :
 - Tendance dépressive, irritabilité, diminution de la libido, céphalées, migraine.
 - Prise de poids, mastodynies.
 - Troubles menstruels (spotting, saignements intercurrents), aménorrhée à l'arrêt du traitement, durant rarement plusieurs mois.
 - Augmentation réversible de la pression artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
 - Accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde): surtout avec les estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes, chez les **fumeuses** et les **femmes âgées de plus de 35 ans**.
 - Thrombose veineuse profonde.
 - Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rare: tumeurs hépatiques malignes.
 - Risque de cancer: légère augmentation (disparaissant 5 à 10 ans après l'arrêt) du risque de cancer du sein et du col utérin, et légère diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon.

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les dispositifs intra-urérins (DIU)

- Les DIU empêchent l'implantation de l'ovule fécondé en provoquant une réaction inflammatoire dans l'endomètre. Le cuivre augmente l'efficacité du DIU en renforçant la réaction inflammatoire et en exerçant un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes.
- Le DIU au lévonorgestrel empêche l'implantation de l'ovule fécondé et provoque une atrophie de l'endomètre, une inhibition de la migration des spermatozoïdes et un épaissement de la glaire cervicale, la rendant imperméable aux spermatozoïdes.
- Les DIU peuvent aussi être placés chez les adolescentes et les nullipares.
- Les DIU sont considérés comme une option sûre chez les femmes à risque accru de thrombose veineuse.

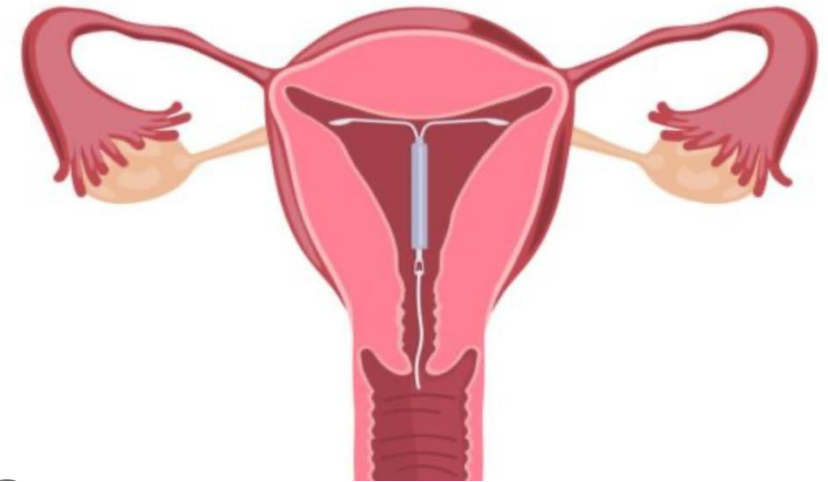
La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les dispositifs intra-utérins (DIU)

DIU au cuivre (stérilet au cuivre) : durée d'action 5 ans

DIU au lévonorgestrel (stérilet hormonal) : durée d'action de 3 ans à 8 ans



La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les dispositifs intra-utérins (DIU)

DIU au cuivre (stérilet au cuivre) : durée d'action 5 ans

DIU au lévonorgestrel (stérilet hormonal) :

lévonorgestrel 13,5 mg (Jaydess) : 3 ans

lévonorgestrel 19,5 mg (Kyleena) : 5 ans

lévonorgestrel 52 mg (Levosert et Miréna) : 8 ans



La contraception

Les moyens de contraception féminine

Les dispositifs intra-utérins (DIU)

- **Effets secondaires :**

Malaise vagal lors de l'insertion.

Complications locales dans les semaines suivant la pose telles que expulsion, infection, rarement perforation.

Augmentation du risque de grossesse ectopique en cas de grossesse sous DIU.

DIU au cuivre: menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses (surtout pendant les trois premiers cycles).

DIU au lévonorgestrel

Diminution marquée voire disparition des menstruations (aménorrhée chez jusqu'à 30% des utilisatrices), cycles irréguliers, pertes de sang prolongées et spotting (surtout pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).

Effets hormonaux systémiques (entre autres tendances dépressives, céphalées, acné, prise de poids et mastodynie).

La contraception

Les moyens de contraception féminine

La contraception d'urgence

- Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d'urgence.
- Comme contraception hormonale d'urgence orale, on utilise une prise unique de lévonorgestrel ou d'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone.
 - Lévonorgestrel 1,5 mg (Justine, Levodonna, Norlevo)
 - Ulipristal 30 mg (EllaOne)

La contraception

Les moyens de contraception féminine

La contraception d'urgence

- Le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre est la méthode la plus efficace dans le cadre de la contraception d'urgence, certainement lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l'ovulation. Il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé. Le DIU au lévonorgestrel peut être utilisé (off label), mais on dispose de moins de recul d'utilisation que pour le DIU au cuivre.
- Comme contraception hormonale d'urgence orale, on utilise une prise unique de lévonorgestrel ou d'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. Plus la contraception hormonale d'urgence est prise précocement, moins il y a de risque de grossesse. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures et l'ulipristal peut être pris jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé.
- Si la femme ne souhaite pas de stérilet ou si la pose n'est pas possible dans les délais: chez les femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale, si le rapport sexuel non protégé a eu lieu
 - il y a moins de 72 heures: le lévonorgestrel est le premier choix. Alternative: ulipristal.
 - il y a plus de 72 heures (et < 5 jours): ulipristal.

La contraception

Les moyens de contraception féminine

Comment mesurer l'efficacité de la contraception ?

Indice de Pearl

Il correspond au nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes par an qui utilisent le même moyen de contraception et indique le taux d'échec.

Il indique la proportion de femmes utilisant un moyen de contraception qui tombent enceintes dans l'année malgré l'utilisation, par exemple, de la pilule.

Exemple : un indice de Pearl de 3 indique que sur 100 femmes utilisant une méthode de contraception particulière, 3 auront un enfant dans un délai d'un an.

La ménopause

La ménopause est l'arrêt définitif des règles (aménorrhée) en raison de la perte de la fonction folliculaire ovarienne. Les manifestations cliniques peuvent comprendre des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une perturbation du sommeil et un syndrome génito-urinaire de la ménopause (symptômes et signes dus à une carence en œstrogènes, telle qu'une atrophie vulvo-vaginale). Le diagnostic est clinique, et basé rétroactivement sur l'absence de règles pendant 12 mois. Les manifestations peuvent être traitées (p. ex., par la modification du style de vie, les médecines complémentaires, les thérapies non hormonales et alternatives et/ou l'hormonothérapie).

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

La moyenne d'âge à la ménopause physiologique est de 51 ans. Des facteurs tels que le tabagisme et la dénutrition peuvent entraîner une ménopause plus précoce.

Périménopause: elle correspond aux quelques années précédant (la durée varie beaucoup) et à la 1ère année suivant les dernières règles; c'est généralement la phase la plus symptomatique parce que les hormones sont fluctuantes.

Transition vers la ménopause: elle se produit au cours du stade de la périménopause; elle comprend généralement les 4 à 8 ans qui conduisent à la période menstruelle finale; elle est caractérisée par des modifications du cycle menstruel/

Postménopause: se réfère à la période après la dernière menstruation.

La transition vers la ménopause dure plus longtemps chez les femmes qui fument et chez les femmes qui étaient plus jeunes au début de la transition ménopausique (1). Les femmes noires ont une transition ménopausique plus longue que les femmes blanches (2).

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

L'insuffisance ovarienne primitive (insuffisance ovarienne prématurée) est l'arrêt des règles dû à une insuffisance ovarienne non iatrogène avant 40 ans. Les facteurs contributifs sont censés être principalement génétiques ou auto-immuns.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Avec le vieillissement des ovaires, leur réponse aux gonadotrophines folliculo-stimulantes (FSH) et lutéinisantes (LH) de l'hypophyse diminue, entraînant initialement ce qui suit:

Une phase folliculaire plus courte (cycles menstruels plus courts et moins réguliers),

Un moins grand nombre d'ovulations,

Diminution de la production de progestérone,

Pendant la transition ménopausique et après la ménopause, les taux d'œstrogènes fluctuent et finissent par diminuer significativement.

Les œstrogènes continuent d'être produits par les tissus périphériques (p. ex., graisse, peau) à partir des androgènes (p. ex., androstènedione, testostérone). Cependant, le taux d'œstrogènes diminue progressivement au cours des 5 ans suivant la ménopause, et l'œstrone remplace l'œstradiol comme l'œstrogène le plus fréquent.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Les taux diminués d'inhibine et d'œstrogènes ovariens, inhibent la libération hypophysaire de LH et de FSH, entraînant une augmentation substantielle des taux de LH et de FSH circulants.

Les cellules superficielles du vagin sont perdues, induisant un pH plus alcalin. Par conséquent, le nombre de lactobacilles diminue et les bactéries pathogènes prolifèrent, ce qui augmente le risque d'infection et d'inflammation vaginales.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Les modifications du cycle menstruel commencent habituellement à la quarantaine, par une variation de la longueur du cycle. Une différence persistante de ≥ 7 jours sur plusieurs cycles menstruels consécutifs définit le début de la transition ménopausique.

Les fluctuations marquées des taux d'oestrogènes peuvent contribuer à d'autres symptômes et signes de la périménopause comme :

- Sensibilité des seins
- Modifications du flux menstruel
- Humeur maussade
- Aggravation des migraines menstruelles
- Les symptômes peuvent durer de 6 mois à > 10 ans et sont d'intensité variable, de nulle à sévère.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Symptômes vasomoteurs

Les bouffées de chaleur et/ou les sudations nocturnes dues à l'instabilité vasomotrice concernent 75 à 85% des femmes et débutent habituellement avant que les menstruations ne cessent. Les symptômes vasomoteurs durent en moyenne 7,4 ans et peuvent persister pendant > 10 ans dans certains groupes de femmes.

La patiente a une sensation de chaleur, parfois intense et peut même transpirer, parfois abondamment; la température de base augmente. La peau, en particulier au niveau du visage, de la tête et du cou, peut devenir rouge et chaude. La bouffée de chaleur dure de 30 s à 5 min et peut être suivie de frissons. Les bouffées peuvent se manifester pendant la nuit sous la forme de sudations nocturnes.

Le mécanisme des bouffées de chaleur est inconnu, mais on suppose qu'elles proviennent de modifications du centre thermorégulateur situé dans l'hypothalamus. La gamme de températures de base du corps pour lesquelles la femme est confortable diminue; en conséquence, une très faible augmentation de la température centrale du corps peut déclencher la libération de chaleur sous forme de bouffées de chaleur.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Symptômes vaginaux

Les symptômes vaginaux comprennent une sécheresse, une dyspareunie, et parfois une irritation et un prurit. Avec la diminution de la production d'œstrogènes, les muqueuses de la vulve et du vagin deviennent plus minces, plus sèches, plus friables et moins élastiques, et les plis vaginaux disparaissent.

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause comprend la symptomatologie liée à une carence en œstrogènes telle que :

- Atrophie vulvo-vaginale,
- Dysurie,
- Infections urinaires et/ou vaginites fréquentes.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Symptômes neuro-psychiatriques

Des modifications neuropsychiatriques (p. ex., difficultés de concentration, pertes de mémoire, symptômes dépressifs, anxiété) peuvent accompagner la ménopause de façon transitoire. Beaucoup de femmes ressentent ces symptômes pendant la périménopause et supposent que la ménopause en est la cause. Ces symptômes ne sont pas directement liés à la diminution des taux d'œstrogènes qui se produisent à la ménopause.

Des sudations nocturnes récidivantes peuvent contribuer à l'insomnie, la fatigue, l'irritabilité et aux difficultés de concentration car elles perturbent le sommeil. Cependant, pendant la ménopause, les troubles du sommeil sont fréquents même chez les femmes qui n'ont pas de bouffées de chaleur.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Maladie cardio-vasculaire

Après la ménopause, les taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) augmentent chez les femmes. Les taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) demeurent à peu près les mêmes qu'avant la ménopause. La modification des taux de LDL peut expliquer en partie pourquoi l'athérosclérose et donc les coronaropathies deviennent plus fréquentes chez les femmes après la ménopause. Cependant, que ces changements résultent du vieillissement ou de la diminution des taux d'œstrogènes après la ménopause n'est pas clairement déterminé. Jusqu'à la ménopause, les taux élevés d'œstrogènes peuvent protéger contre la maladie coronarienne.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Symptômes musculo-squelettiques

Jusqu'à 20% de la perte de densité osseuse se produit au cours des 5 premières années après la ménopause. Après cette période de perte osseuse rapide, le taux de perte osseuse lié à l'âge est similaire chez l'homme et la femme.

Autres symptômes

La ménopause est une phase normale et de bonne santé de la vie d'une femme, mais chaque femme la vit différemment.

La qualité de vie peut se dégrader si les symptômes sont sévères ou si des symptômes moins courants de la ménopause, tels que des douleurs articulaires, se développent. Pour certaines femmes (p. ex., celles qui ont des antécédents d'endométriose, de dysménorrhée, de ménorragies, de syndrome prémenstruel ou de migraines menstruelles), la qualité de vie s'améliore après la ménopause.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Diagnostic de la ménopause

Le moment de l'arrêt de la fonction ovarienne est classé en fonction de l'âge, comme suit:

- **Ménopause prématurée:** < 40 ans
- **Ménopause précoce:** 40 à 45 ans
- **Ménopause (tranche d'âge typique):** > 45 ans

Le diagnostic de la ménopause est clinique; elle est confirmée rétroactivement lorsqu'une femme n'a pas eu ses règles pendant 12 mois et qu'il n'y a pas d'autre cause suspectée.

L'atrophie vulvovaginale à l'examen pelvien est en faveur du diagnostic.

Les taux de FSH peuvent être mesurés, mais ce test est rarement nécessaire, sauf peut-être chez les femmes qui ont subi une hystérectomie et chez les femmes dont l'âge est inférieur à l'âge habituel de la ménopause. Une seule mesure peut ne pas être informative, car les taux fluctuent pendant la transition de la ménopause. Des taux constamment élevés confirment la ménopause.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Principales causes de ménopause précoce et prématurée :

- Anomalies génétiques : les chromosomes, dont les chromosomes sexuels, peuvent s'avérer anormaux. Les anomalies des chromosomes sexuels incluent le syndrome de Turner et le syndrome de l'X fragile.
- Antécédents familiaux de ménopause précoce
- Maladie auto-immune : le corps produit des anticorps anormaux qui attaquent à ses propres tissus, dont les ovaires.
- Chimiothérapie et/ou radiothérapie pour un cancer
- Ablation chirurgicale des ovaires : l'ablation des deux ovaires (ovariectomie bilatérale) arrête les règles et provoque la ménopause.
- Causes virales
- Toxines : le tabac ?
- Idiopathiques

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal et non-hormonal de la ménopause (THM) :

- Les oestrogènes
- Les associations oestro-progestatives
- La tibolone
- Les phyto-oestrogènes
- La prastérone
- L'association d'oestrogènes et de bazédoxifène
- Le fézolinétant

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **Les oestrogènes et les associations oestro-progestatives**
 - **Symptômes vasomoteurs** : les estrogènes (oraux ou transdermiques) sont le traitement le plus efficace pour traiter les symptômes vasomoteurs sévères.
 - **Symptômes génito-urinaires** : quand il s'agit seulement de traiter l'atrophie des muqueuses, un gel lubrifiant (non-hormonal) constitue un traitement sûr et efficace. En cas de réponse insuffisante, l'efficacité de l'estriol par voie locale, ou d'une faible dose d'estrogène ou d'estriol (estrogène biologiquement moins actif) par voie systémique, sont démontrées.
 - **Symptômes psychologiques et cognitifs** : les preuves d'efficacité d'un traitement hormonal systémique sur ces symptômes sont limitées.

Les estrogènes pourraient avoir un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs associés à la (péri)ménopause, mais ceci ne constitue pas une indication pour l'utilisation d'un traitement hormonal sans symptômes vasomoteurs associés.

En cas de dépression sévère ou d'antécédents de dépression et de symptômes dépressifs en périménopause, un traitement hormonal n'est pas indiqué et une prise en charge psychologique et éventuellement un traitement antidépresseur sont nécessaires.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **Les oestrogènes et les associations oestro-progestatives**
 - **Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique** : un traitement par estrogènes systémiques diminue le risque de perte osseuse post-ménopausique et le risque fracturaire déjà après moins d'un an de traitement.
 - **Risque thrombo-embolique** : les estrogènes par voie orale (seuls ou associés à un progestatif) augmentent le risque thrombo-embolique, surtout la 1ère année de traitement. Les estrogènes par voie transdermique n'augmentent pas ce risque.
 - **Risque cardiovasculaire** : AVC: les estrogènes par voie orale (seuls ou associés à un progestatif) augmentent le risque d'AVC, mais pas les estrogènes par voie transdermique.
 - **Cancer du sein** : Un traitement par estrogènes initié en périménopause et limité dans le temps ne semble pas augmenter le risque.

Les données concernant les estrogènes seuls sont contradictoires. L'effet sur le risque de cancer du sein semble nul ou très faible.

Les associations estro-progestatives augmentent légèrement le risque de cancer du sein déjà après 5 ans d'utilisation. Ce risque diminue à l'arrêt mais peut persister jusqu'à 10 ans

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **Les oestrogènes et les associations oestro-progestatives**
 - **Cancer de l'endomètre** : les estrogènes seuls par voie systémique (orale et transdermique) augmentent le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes avec utérus en place.
Chez des femmes avec utérus en place, un progestatif associé à l'estrogène au moins 12 jours par mois limite ce risque.
 - **Cancer de l'ovaire** : Un traitement par estrogènes seuls ou associés à un progestatif augmente le risque de cancer de l'ovaire déjà après moins de 5 ans de traitement.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **Les phyto-oestrogènes**
 - Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui se fixent sur les récepteurs aux estrogènes. Dans le soja, il s'agit principalement d'isoflavones. L'innocuité à long terme des phytoestrogènes n'est pas connue, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. Il n'y a pas d'effet sur la densité osseuse. Il n'y a plus de phytoestrogène enregistré comme médicament sur le marché, mais beaucoup de compléments alimentaires.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **La tibolone**
 - La tibolone a pour indications le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de carence en estrogène chez les femmes post-ménopausées et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Pour le traitement des symptômes vasomoteurs, elle est moins efficace que les associations estroprogestatives mais expose à moins de saignements irréguliers.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **La prastérone**
 - La prastérone a pour indication le traitement des symptômes génito-urinaires de la ménopause. Son bénéfice clinique sur la dyspareunie est modeste et il expose à des effets indésirables androgéniques.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

- **L'association d'oestrogènes et de bazédoxifène**
 - L'association d'estrogènes + bazédoxifène a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour lesquelles l'association de progestatifs aux estrogènes n'est pas appropriée (p. ex. chez les femmes avec des seins denses et dès lors un risque accru de cancer mammaire).
 - Le bazédoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes et agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'endomètre.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement non-hormonal de la ménopause (THM) :

- **Le fézolinétant**
 - Le fézolinétant est plus efficace que le placebo pour réduire légèrement l'intensité et la fréquence des bouffées de chaleur pendant la ménopause. La pertinence clinique de cet effet n'est pas claire. Il n'a pas été évalué sur les autres symptômes de la ménopause. Il n'existe actuellement aucune étude comparative entre le fézolinétant et la substitution hormonale.
 - Le fézolinétant est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus.

La ménopause

Le vieillissement de l'appareil reproducteur féminin

Traitement de la ménopause (THM) :

- Il existe également des médicaments non hormonaux qui peuvent soulager les symptômes, tels que deux types d'antidépresseurs (**inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** ou **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**), le médicament pour la vessie hyperactive (**oxybutynine**) ou le médicament anticonvulsivant (**gabapentine**).